

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Radiología y Medicina Física**



**INFLUENCIA DE LA HEMODINÁMICA Y LA  
ANGIOARQUITECTURA DE LAS MALFORMACIONES  
ARTERIOVENOSAS CEREBRALES EN EL RESULTADO DE  
SU TRATAMIENTO CON RADIOCIRUGÍA (GAMMAKNIFE)**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Laura Paúl Díaz**

Bajo la dirección de los doctores

Roberto Martínez Álvarez  
Alberto Muñoz González

**Madrid, 2013**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

*Departamento de Radiología y Medicina Física*

**INFLUENCIA DE LA HEMODINÁMICA Y LA ANGIOARQUITECTURA  
DE LAS MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS CEREBRALES EN EL  
RESULTADO DE SU TRATAMIENTO CON RADIOCIRUGÍA  
(GAMMAKNIFE)**

Laura Paúl Díaz

*Médico Especialista en Radiodiagnóstico (Neurorradiología Intervencionista)*

Bajo la dirección de los Profesores:

Roberto Martínez Álvarez

Alberto Muñoz González

*ESTUDIO PRESENTADO PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR*

*MADRID, JUNIO 2012*





---

## **AGRADECIMIENTOS**

---

Este trabajo es fruto de la colaboración de muchas personas y la concurrencia de algunas circunstancias que no olvido.

Por supuesto, mis padres, que me inculcaron la virtud de trabajar y la satisfacción por las metas conseguidas.

Los Doctores Enrique García Hidalgo y José Manrique, que en momentos cruciales de mi carrera profesional, con su personalidad y afecto, fueron decisivos para tomar el rumbo de la Radiología Intervencionista que luego no abandonaría.

La Doctora Isabel Pinto, buena jefa y mejor amiga, que en el mundo a veces hostil de la asistencia sanitaria mantuvo y fomentó en mí el interés científico por leer, investigar y publicar, el aprecio por las cosas bien hechas y el respeto por el paciente como persona.

Y esencialmente, quienes han hecho posible el trabajo en sí:

Mi más profundo agradecimiento a todo el equipo de la Unidad Gamma del Hospital Rúber Internacional, que en todo momento me acogió y me prestó su ayuda y además lo hicieron con calidez y afecto excepcionales.

En especial al Dr. Roberto Martínez, quien tan generosamente me permitió ahondar en su trabajo; una labor extensa, rigurosa y de altísima calidad que he podido valorar con total independencia y desde la visión de otra Especialidad Médica, siempre ajena, y a veces discorde con la suya, sobre la sólida base de su experiencia.

Quiero resaltar que sin la labor de estos profesionales, el estudio no existiría.

Gracias también al Profesor Víctor Abaira que con su cabeza genial y su inmensa capacidad docente convirtió el análisis estadístico del trabajo en un aliciente y un placer, sumando interés y sentido al estudio mismo.

Al Profesor Alberto Muñoz, por su dirección precisa y profesional y su aportación lingüística admirable, que ha supuesto una ayuda decisiva.

Y finalmente y por encima de todo, gracias al Doctor Alfredo Casasco, inspirador y promotor de este trabajo y mi maestro absoluto en Neurorradiología Intervencionista.

Gracias al Profesor y gracias al Compañero, que, a estas alturas, no puedo separar: por todo lo que me has dado en lo profesional y, sobre todo, por lo que con tu actitud y apoyo durante la elaboración de este trabajo me has enseñado en lo personal.



---

## ÍNDICE

---

CONTENIDO	Nº DE PÁGINA
<b>INTRODUCCIÓN</b>	11-17
<i>Epidemiología y patogenia</i>	11
<i>Cirugía de las malformaciones arteriovenosas cerebrales</i>	13
<i>Embolización de las malformaciones arteriovenosas cerebrales</i>	13
<i>Radiocirugía de las malformaciones arteriovenosas cerebrales</i>	14
<b>OBJETIVOS</b>	19
<b>PACIENTES Y MÉTODOS</b>	21-51
1. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y PARÁMETROS GENERALES CONSIDERADOS	21
• Parámetros pretratamiento	
2. TRATAMIENTO CON GAMMAKNIFE	22
• Parámetros de tratamiento	
3. VALORACIÓN DE LA ARTERIOGRAFÍA PARA RADIOCIRUGÍA: CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS Y HEMODINÁMICAS DE LAS MALFORMACIONES	22
• Parámetros angiográficos	
4. SEGUIMIENTO POSTRADIOCIRUGÍA	47
5. REVISIÓN RETROSPECTIVA: VARIABLES RESULTADO	47
5.1. OCLUSIÓN EN IMAGEN DE LA MALFORMACIÓN	47
• Obliteración de la MAV	
5.2. EVOLUCIÓN CLÍNICA POSTRADIOCIRUGÍA	49
• Hemorragia postradiocirugía	
• Daño cerebral postradiocirugía	
6. MÉTODO ESTADÍSTICO	50

<b>RESULTADOS</b>	<b>53-110</b>
1. DESCRIPCIÓN ESTADÍSTICA DE LAS VARIABLES	54
1.1. VARIABLES INICIALES	54
• Parámetros generales	54
• Parámetros de tratamiento	58
• Parámetros angiográficos	62
1.2. VARIABLES DE RESULTADO	69
<i>Seguimiento en imagen</i>	69
• Tasa de obliteración	
<i>Seguimiento clínico</i>	71
• Tasa de hemorragia postradiocirugía	
• Toxicidad o daño neurológico postradiocirugía	
* Evolución clínica de las radiocirugías múltiples	77
<i>Seguimiento clínico respecto seguimiento en imagen</i>	78
2. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE	79
2.1. PACIENTES SIN SEGUIMIENTO EN IMAGEN	79
2.2. MALFORMACIONES EMBOLIZADAS	80
2.3. HEMORRAGIA PRERADIOCIRUGÍA	83
2.4. OBLITERACIÓN DE LA MAV POSTRADIOCIRUGÍA	89
2.5. HEMORRAGIA POSTRADIOCIRUGÍA	100
2.6. DAÑO CEREBRAL POSTRADIOCIRUGÍA	105
3. VALIDACIÓN DE MODELOS	106
3.1. MODELO EXTERNO: MODELO DE KARLSSON-LAX	106
3.2. MODELO PROPIO	108

<i>DISCUSIÓN</i>	111-127
1. <i>Tasa de obliteración, de hemorragia post-radiocirugía y de toxicidad por radiocirugía</i>	111
2. <i>Parámetros asociados con los distintos resultados de la RCX y otros eventos</i>	114
2.1. <i>Éxito del tratamiento. Obliteración de la malformación con RCX</i>	114
2.2. <i>Embolización y radiocirugía</i>	118
2.3. <i>Hemorragia pre-radiocirugía</i>	119
2.4. <i>Hemorragia post-radiocirugía</i>	122
2.5. <i>Toxicidad o daño neurológico por radiocirugía</i>	123
3. <i>Modelos predictivos. Validación de modelos</i>	124
4. <i>Limitaciones del estudio y comentarios</i>	126
 <i>CONCLUSIONES</i>	 129
 <i>BIBLIOGRAFÍA</i>	 133-142
  <i>ÍNDICE DE TABLAS</i>	  143
  <i>ÍNDICE DE FIGURAS</i>	  145



---

## *ABREVIATURAS*

---

AP: Anteroposterior

(Co60): Cobalto 60

CSM: Clasificación de Spetzler-Martin

GK: Gamma Knife

IC: Intervalo de Confianza

IMA: Imagen

LAT: Lateral

LINAC: Acelerador Linear

MAV: Malformación arteriovenosa

OR: Odds Ratio

RCX: Radiocirugía

RM: Resonancia Magnética

TC: Tomografía Computerizada

RIQ: Rango Intercuartílico

ROC (curva): Acrónimo de "Receiver Operating Characteristic"





# INTRODUCCIÓN

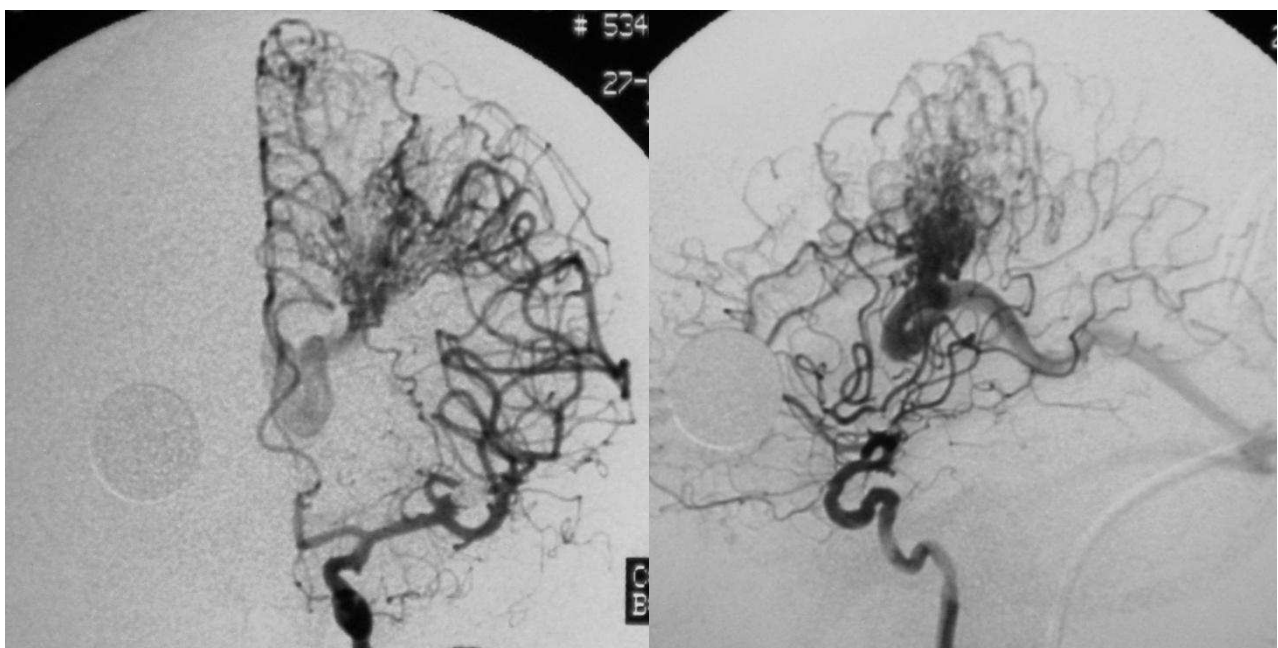
## ***Epidemiología y Patogenia***

Las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAVs) son comunicaciones anormales, sin red capilar interpuesta, entre arterias piales y venas cerebrales. Aparecen como un ovillo o red vascular denominado *nidus* o nido de la malformación. El nido está constituido por estas comunicaciones arteriovenosas directas, micro y macroscópicas, en las cuales se aprecia engrosamiento fibrointimal y ausencia de capa elástica (1).

Su prevalencia oscila entre 15 y 18 por cada 100.000 adultos (2). El hallazgo incidental de MAV cerebral en estudios de imagen por resonancia magnética (RM) se produce en aproximadamente el 0,05% (5/10.000) de la población (3). Su tasa de detección global es de 1,27 por 100.000 adultos/año. Algo menos de la mitad de las MAVs cerebrales se presentan con hemorragia intracraneal, resultando una tasa de primera hemorragia por MAV cerebral de 0,55 por 100.000 personas/año (4).

Poco se sabe de la etiología de las MAVs cerebrales que es probablemente multifactorial (5). Las lesiones no parecen existir al nacimiento pero se desarrollan en edades tempranas de la vida (6). No se ha conseguido determinar base genética, salvo en las malformaciones asociadas al Síndrome de Ehlers Danlos (7), pero aún así la importancia del factor genético prevalece en la etiopatogenia de las malformaciones (8). Fisiopatológicamente algunos defienden que el defecto primario está en el endotelio postcapilar, convirtiendo esta patología en un problema básicamente venoso con posterior reclutamiento arterial (6).

***Figura 1: La MAV como un defecto venoso. Arteriografía de MAV frontal izquierda (proyección AP y LAT). El nido está constituido por múltiples arteriolas desembocando en un solo confluente venoso. Refleja el concepto de que la malformación es la estructura venosa, que produce "llamada" de ramos arteriales anormalmente desarrollados.***



Por otro lado, a favor de la etiología adquirida se ha defendido el modelo de respuesta hemodinámica a factores exógenos como el traumatismo (9,9'), pero realmente las malformaciones "de novo" son excepcionales en adultos y muy infrecuentes en niños (10).

Un hallazgo especialmente remarcable es la alteración encontrada en las células endoteliales de las MAVs de los factores de crecimiento vascular (11,12), indicando que el incremento de estos factores pueden tener un importante papel en el origen, desarrollo y recidiva post tratamiento de las malformaciones.

En resumen, las MAVs cerebrales son probablemente errores del desarrollo vascular determinados genéticamente que, junto con el efecto del flujo sanguíneo, dan lugar a comunicaciones arteriovenosas anormales (13).

La historia natural de las MAVs no está bien definida debido a su extrema variabilidad, condicionada por las grandes diferencias anatómicas y fisiopatológicas dentro de la misma enfermedad. La mayoría de las MAVs se diagnostican en adultos jóvenes, entre los 20 y 40 años, cuando se hacen sintomáticas con una variedad de síntomas neurológicos: epilepsia, cefaleas, déficit neurológico progresivo o hemorragia intracraneal, siendo esta última la forma de presentación en aproximadamente la mitad de los pacientes. El riesgo de desarrollar síntomas neurológicos por una MAV aumenta con la edad del paciente, siendo esta patología una de las principales etiologías de ictus hemorrágico en jóvenes.

Hace unos años, a raíz de los primeros estudios observacionales que arrojaban altas tasas de sangrado anual y morbimortalidad (14), se asumía que las MAVs cerebrales tenían una historia natural agresiva. Pero hoy en día, a partir de estudios prospectivos puestos en marcha en la última década (15,16), esta visión ha cambiado. La mayoría de las MAVs se diagnostican sin hemorragia (diagnóstico de MAV sin hemorragia 2,5 veces más frecuente que el de MAV con hemorragia) y el riesgo de hemorragia intracraneal para MAVs que no han sangrado es bajo, de aproximadamente un 0,9% anual (17). Asimismo, se considera que el modo de presentación de la MAV (con o sin hemorragia) es lo que fundamentalmente condiciona el riesgo de hemorragia futura, siendo la tasa de resangrado en el primer año del 6-18% (18,19). Por último, la morbilidad tras hemorragia intracraneal causada por MAV, en comparación con otras etiologías, es relativamente baja. Así, tras este evento, la proporción de pacientes asintomáticos fue del 47%, y la de pacientes independientes para las actividades diarias (Escala de Rankin: 1) del 37%; con una morbilidad grave permanente del 16% (20).

En resumen, aunque la historia natural parece hoy en día más benigna que lo que parecía hace unos años, el espectro puede oscilar desde la peor situación, con morbimortalidad a 5 años del 20%, hasta la mejor, con riesgo de ictus o fallecimiento en 5 años de un 5%.

En consonancia con la gran variabilidad de la patología, el tratamiento de las MAVs no es en absoluto uniforme, consistiendo en una o varias de las siguientes formas terapéuticas: cirugía, embolización y radiocirugía (RCX).

El principal objetivo del tratamiento es prevenir la hemorragia y menos frecuentemente controlar las crisis epilépticas o el déficit neurológico progresivo.

### ***Cirugía de las malformaciones arteriovenosas cerebrales***

Aunque las primeras cirugías sobre MAVs datan de finales del siglo XIX y principios del XX (21,22) y el desarrollo de la angiografía en los años 40 fue de gran ayuda para los neurocirujanos en la mitad del siglo pasado (23), no fue hasta los años 60 con Yasargil, uno de los pioneros de la microcirugía, cuando los resultados de la cirugía de las MAVs comienzan a ser aceptables por disminución de la morbilidad, al introducir el uso del microscopio, la coagulación bipolar y el microinstrumental (24). Técnicas adicionales como la oclusión vascular temporal (25), la angiografía con fluoresceína (26) y las determinaciones de flujo intraoperatorias (27) completan el armamentario de la microcirugía de las MAVs cerebrales.

La clasificación quirúrgica más utilizada para predecir el riesgo de la cirugía de una MAV es la clasificación de Spetzler Martin (CSM), una sencilla escala de 5 puntos que tiene en cuenta el tamaño de la malformación, el drenaje venoso profundo de la misma y su localización en área elocuente (28). Las MAVs de grado  $\leq 3$  en la escala de Spetzler Martin tendrían una morbilidad quirúrgica esperada menor del 3%, mientras que aquellas de grado 4 ó 5 alcanzarían un riesgo quirúrgico del 20%, siendo las llamadas MAVs gigantes ( $\geq 6$  cm) prácticamente inoperables.

En cuanto a los resultados, el exhaustivo metaanálisis llevado a cabo por Castel y Kantor en 2001, de 25 fuentes y con 2.425 pacientes, arroja tasas de mortalidad postoperatoria del 3,3% y morbilidad media del 8,5% (29). En otro estudio las tasas de morbilidad ascienden del 11% al 37% cuando son evaluadas por neurólogos independientes (30). En una revisión sistemática de 41 series quirúrgicas de la última década (31), con un 79% de MAVs de CSM score  $\leq 3$ , se calculan tasas medias de morbilidad severa (déficit neurológico permanente o muerte) del 7,4% (rango 0-40%) y de morbilidad postoperatoria (hemorragia intracraneal, ictus isquémico, infección intracraneal, hidrocefalia) en los 30 días siguientes a la cirugía del 29%, siendo la tasa media de oclusión completa comprobada por angiografía del 96% (rango 0-100%).

En resumen, la cirugía es la opción terapéutica más resolutive pero también la de mayor morbilidad. Es llevada a cabo por pocos equipos, muy experimentados. Generalizando, se aplica a MAVs sintomáticas (sobre todo si han sangrado), de pequeño tamaño, situadas en áreas no elocuentes y accesibles quirúrgicamente (superficiales).

### ***Embolización de las malformaciones arteriovenosas cerebrales***

La embolización consiste en introducir a través de microcatéteres en el nido de la malformación una sustancia que produce oclusión vascular permanente (material de embolización).

La morbilidad de la embolización oscila del 6% al 12% según las series, con una mortalidad media del 2% (32,33). La revisión de 14 series (1019 pacientes) publicadas en los últimos 10 años arroja tasas medias de morbilidad del 6,6% (rango 0-28%) y de obliteración total del 13% (rango 0-94%) (31). Otros autores reportan mayores tasas de obliteración, de hasta el 40%, siempre en función del tamaño de las malformaciones tratadas (34,35)

A diferencia de las otras dos opciones terapéuticas, la embolización se utiliza más como parte de estrategias combinadas. Así, su objetivo puede ser la oclusión completa de MAVs pequeñas, pero también reducir grandes malformaciones para hacerlas abordables con cirugía o RCX, o eliminar posibles causas de hemorragia dentro de la MAV como son los aneurisma intranidales (36,37). En

particular, su aplicación con éxito en el control de los síntomas que producen las malformaciones (cefaleas, crisis o déficit neurológico progresivo), la convierten en ocasiones en la única opción terapéutica válida como mediada paliativa (38-40). Por otro lado, la embolización es un campo terapéutico que vive continuos progresos técnicos, lo cual, aunque complica la comparación de resultados de las diferentes series, mejora continuamente el escenario del tratamiento combinado de las MAVs. La introducción en la última década del *onyx* como material de embolización está incrementando las tasas de oclusión total (a expensas, al menos de momento, de mayor morbilidad) (41-46) y, sobre todo, favoreciendo la estrategia combinada embolización más microcirugía, extendiendo la indicación quirúrgica a MAVs extensas antes inabordables (47,48).

### ***Radiocirugía de las malformaciones arteriovenosas cerebrales***

La RCX consiste en administrar una sola dosis de radiación terapéuticamente efectiva a un blanco definido por imagen con un método altamente preciso. También la aplicación de varias dosis con similar precisión pero separadas en el tiempo se puede considerar RCX, pero en general en estos casos se habla de radioterapia estereotáctica fraccionada (49,50).

La RCX a nivel cerebral es estereotáctica porque, aprovechando la forma esférica del cráneo y la relativa inmovilidad respecto al mismo de las estructuras que contiene, se introduce y se inmoviliza la cabeza del paciente en el interior de un marco estereotáctico que se utilizará como referencia para localizar la lesión en las tres dimensiones del espacio. La RCX estereotáctica permite dirigir muy exactamente la radiación sobre la zona a tratar, reduciendo al mínimo el tejido cerebral sano circundante a la lesión que va a recibir una dosis por encima de la tolerable, además de lograr una distribución de dosis adaptada al volumen blanco. La imagen pretratamiento suele incluir una combinación de angiografía cerebral, TC-angiografía y MR-angiografía, también realizadas en condiciones estereotácticas.

La radiación produce ruptura cromosómica por el efecto ionizante de una partícula cargada. Consecuentemente se ocasiona muerte o alteración celular.

En la radiobiología de las malformaciones vasculares son importantes varios conceptos:

1- Las MAVs son blancos de respuesta tardía a la radiación, con una respuesta o sensibilidad similar a la del tejido cerebral sano; de acuerdo con el modelo lineal cuadrática de muerte celular, el índice alfa/beta es pequeño por lo que el efecto radiobiológico es similar en ambos tejidos (51). Esto condiciona la necesidad de altas dosis para producir lesión en una malformación vascular y, por otro lado, que no se gane nada con el fraccionamiento de dosis. Para conseguir administrar con seguridad la dosis necesaria debemos limitarnos a volúmenes pequeños (< 25 mm de diámetro), en los cuales la RCX se ha mostrado más efectiva. Para MAVs de gran volumen podría ser útil la radioterapia estereotáctica fraccionada. En general para las malformaciones la norma es dosis única y alta (52,53)

2- Las MAVs cerebrales incluyen en su interior o están en estrecha vecindad con el tejido cerebral sano que a su vez tiene una respuesta radiobiológica muy similar al de la MAV. El volumen radiado se convierte en el principal factor predictivo del daño cerebral persistente ocasionado por la radiación (54). La dosis a aplicar se elige siempre balanceando la tasa de obliteración esperada y el riesgo de daño cerebral, dependiendo del tamaño, la localización y la forma del blanco (55). Ciertas

localizaciones o estructuras como la corteza cerebral elocuente, los pares craneales o el tronco cerebral limitan seriamente la dosis administrada en malformaciones cercanas a dichos órganos de riesgo.

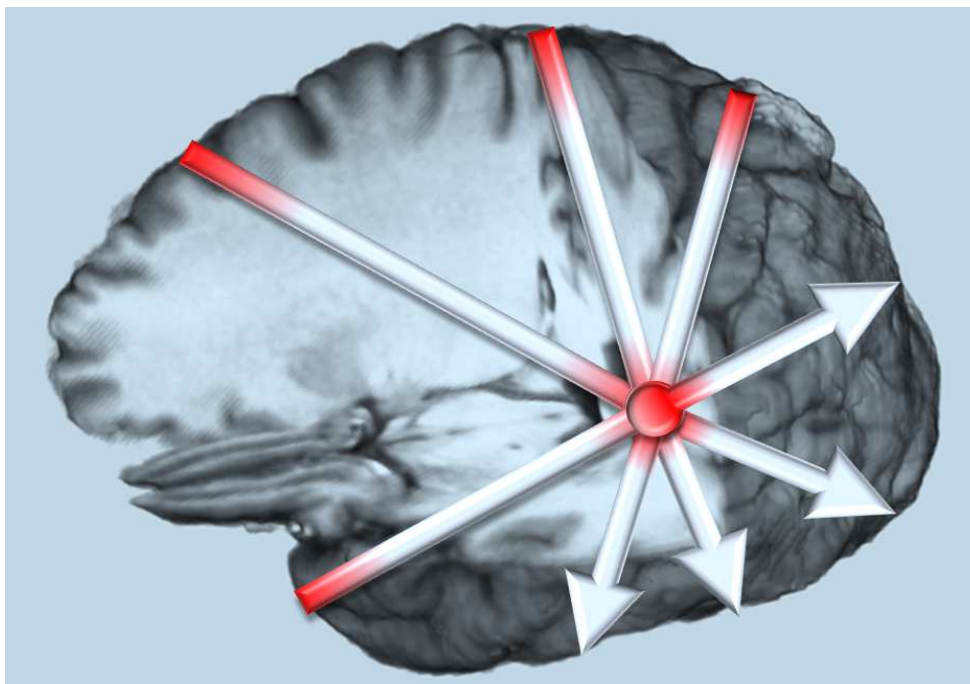
3- La lesión biológica primaria producida por la RCX en las MAVs es probablemente la apoptosis de las células del endotelio vascular (56). A partir de aquí, la expansión progresiva de la íntima, la proliferación de las células de músculo liso con el consecuente engrosamiento de la de la capa media causarían un estrechamiento concéntrico de la luz vascular. La trombosis intravascular y la fibrosis extravascular no serían mecanismos fundamentales de oclusión vascular, sino básicamente la expansión de la pared vascular (57).

Técnicamente hay dos sistemas fundamentales para aplicar la radiación sobre la malformación. El acelerador de electrones o acelerador lineal (LINAC) y la *Gamma Knife* (GK).

El acelerador lineal es un dispositivo que produce rayos X de alta energía producto de la colisión de los electrones acelerados con materiales con números atómicos grandes. Los rayos X producidos por un LINAC cubren un rango amplio de energías (desde kilo-electronvoltios hasta millones de electronvoltios –MeV-). Los rayos gamma son producidos por isótopos radiactivos como el Cobalto 60 ( $Co_{60}$ ) y poseen un espectro de energía menos disperso. En el caso del isótopo mencionado la energía promedio es de 1,25 MeV.

El acelerador lineal utiliza una sola fuente de radiación que se mueve en torno del blanco incidiendo desde diferentes direcciones. De esta forma se consigue que en el blanco se deposite una cantidad de energía considerable en relación al tejido sano, y que la dosis (energía depositada por unidad de volumen) sea elevada. Por el contrario el GK tiene ya dispuestas en torno al blanco múltiples (192 ó 201) fuentes de  $Co_{60}$  que irradian simultánea y concéntricamente el blanco desde diferentes direcciones.

**Figura 2: Irradiación con múltiples puertas**



Por cortesía del Dr. Germán Rey Hospital Ruber Internacional. Madrid.

En la práctica, el acelerador lineal es un aparato más versátil que el GK que está limitado a la RCX de lesiones intracraneales, mientras que el LINAC puede realizar además tratamientos de radioterapia convencional y de RCX en cualquier parte del cuerpo. Las principales ventajas del GK son su extrema precisión al carecer de elementos móviles, la facilidad para adaptarse a cualquier forma del volumen blanco (conformidad), su elevado gradiente de dosis que permiten administrar dosis más elevadas con menor riesgo que otros sistemas y el ahorro de tiempo cuando se trata de irradiar pequeños volúmenes. En definitiva es un sistema más preciso y automatizado que el LINAC, y siempre que se tiene acceso a él resulta de elección para el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas cerebrales (58). Su indicación se acentúa en áreas especialmente sensibles a la radiación (tronco, pares craneales, etc...) y en MAVs multifocales. Sin embargo, en ausencia de estudios comparativos prospectivos, la superioridad de la GK sobre el LINAC en el tratamiento de las MAVs cerebrales no está estadísticamente establecida, ni en cuanto a mayores tasas de obliteración, ni en cuanto a menores complicaciones o toxicidad.

Las tasa de obliteración con RCX de las MAVs oscila entre el 50 y el 85% según lo referido en la literatura (59-72), teniendo en cuenta que las series más recientes reducen el optimismo inicial (51-65) y sitúan la tasa de obliteración en aproximadamente el 65% como media (66-68, 70, 71).

Los resultados de las distintas modalidades de tratamiento no son comparables porque se aplican a distintos tipos de MAV. No existen estudios aleatorios controlados que comparen los resultados de las diversas opciones terapéuticas para un mismo tipo de MAV (para distintos subgrupos de MAVs) (73), en cierta medida porque este planteamiento no tiene sentido. Un esquema terapéutico bastante aceptado es el siguiente:

- MAV cortical (accesible quirúrgicamente) de volumen inferior a 10cc → Cirugía (salvo malformación unipedicular curable con embolización o presencia de indicaciones específicas de embolización prequirúrgica como grandes fístulas o pseudoaneurismas)
- MAV profunda de volumen inferior a 10cc → RCX (salvo malformación unipedicular curable con embolización o presencia de indicaciones específicas de embolización pre-RCX como grandes fístulas o pseudoaneurismas)
- MAV de 10-20 cc de volumen → embolización dirigida o parcial + cirugía o RCX.
- MAV de volumen superior a 20 cc → Cualquier terapéutica tiene alto riesgo y escasa eficacia curativa. Tratamiento paliativo de los síntomas (embolización)

Además de ser necesarias distintas estrategias de tratamiento en función de los distintos tipos de MAVs, las estrategias en sí no son en absoluto uniformes y aunque idealmente estén basadas en una decisión multidisciplinaria de un equipo de neurólogos, neurorradiólogos, neurocirujanos y radioterapeutas, varían en función del centro hospitalario y del país, y dependen de la experiencia local, las convicciones personales, los recursos técnicos disponibles 16 y las políticas sanitarias.

En este contexto en el que cada malformación tendría su tratamiento ideal, que además frecuentemente no se puede ofrecer por las limitaciones locales, obtener más y mejor conocimiento de la historia natural y del resultado de los distintas terapias, así como modelos predictivos, tiene enorme valor para lograr el mejor manejo posible de las malformaciones arteriovenosas cerebrales (13).

A principios del 2009, en un centro de referencia en Madrid para RCX con GK de múltiples patologías, encontramos recogida una amplia casuística de malformaciones radiadas desde 1993, probablemente la más numerosa en nuestro país, y pensamos que la revisión de estos casos, centrándonos en las características angiográficas de las MAVs, podría ser útil. Por un lado, podría arrojar más luz a la historia natural de las MAVs en cuanto a hemorragia espontánea. Por otro, en cuanto al tratamiento con GammaKnife, además de comprobar de qué modo el volumen radiado y las dosis (en general los parámetros de tratamiento) funcionaban en nuestros pacientes como factores predictivos del resultado de la RCX, quisimos estudiar si parámetros angiográficos de las malformaciones también eran predictivos de este resultado, y de esta manera “enriquecer” el modelo matemático que aplicábamos corrientemente para predecir las posibilidades de obliteración y de complicaciones post-RCX de las MAVs, basado en las conclusiones de Bengt Karlsson de finales de los noventa (68,74), que presenta la dosis mínima o dosis de cobertura como principal factor condicionante.

Algunos análisis preliminares llevados a cabo sobre parte de la muestra objeto de este trabajo han sido previamente publicados o comunicados en reuniones científicas (74',74'').





## *OBJETIVOS*

Los objetivos planteados en este trabajo son:

1. Describir la evolución de pacientes con MAV sometidos a RCX con GammaKnife, pre y post-tratamiento, infiriendo información sobre la historia natural de esta patología.
2. Encontrar asociaciones significativas entre características angioarquitecturales y hemodinámicas de las MAVs y el resultado de la RCX.
3. Validar sobre nuestra muestra, en cuanto a obliteración de la MAV con RCX, el modelo predictivo de Karlsson-Lax (74), confrontando los resultados obtenidos con los predichos por dicho modelo.
4. Desarrollar, a partir de los parámetros valorados en este estudio y los resultados de oclusión de MAV obtenidos, un modelo predictivo propio; e intentar igualmente validarlo.
5. Describir el comportamiento en la población estudiada de otros dos eventos post-RCX: la hemorragia de la malformación y el daño cerebral producido por el tratamiento, estableciendo en lo posible factores predictivos de dichos eventos.



## PACIENTES Y MÉTODOS

El presente estudio está basado en una serie consecutiva de MAVs tratadas mediante radiación con Gamma Knife entre el 26 de agosto de 1993 y el 19 de diciembre de 2005, correspondiendo a los primeros pacientes tratados de esta patología en un único centro, la *Unidad Gamma* del Servicio de Neurocirugía del Hospital Rúber Internacional de Madrid. Posteriormente, entre enero de 2009 y mayo de 2011 y en orden cronológico similar al del tratamiento, se llevó a cabo la revisión de los casos y la recogida de datos. En particular, la valoración de la angiografía para planificación de la RCX fue objeto específico de este estudio.

### 1. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y PARÁMETROS GENERALES PRETRATAMIENTO CONSIDERADOS

El material incluye 697 casos consecutivos de MAVs piales visible en angiografía. Se excluyeron otras patologías como las fístulas durales y las escasas malformaciones piales únicamente visibles en resonancia magnética. Los 697 casos corresponden a 662 pacientes, porque durante el periodo correspondiente 31 pacientes fueron sometidos a 2 radiocirugías, siendo recogidos como dos casos (Rcx1 y Rcx2) y 2 pacientes fueron sometido a 3 radiocirugías, siendo recogido 3 veces (Rcx1, Rcx2, Rcx3).

De los 697 tratamientos incluidos en el estudio, 48 corresponden a segunda RCX (15 pacientes previamente tratados en otro centro y 33 en el nuestro) y 3 a terceras radiocirugías (1 paciente con 2 tratamientos anteriores en otro centro y 2 pacientes en el nuestro)

Las radiocirugía múltiples en un mismo paciente, siempre habiendo transcurrido más de 2 años entre uno y otro tratamiento, fueron valoradas como casos independientes para la mayoría de los cálculos realizados en este estudio porque los consideramos válidos para el análisis de los datos angiográficos de las MAVs. Para los aspectos que lo precisan, como parámetros de la población, parámetros del tratamiento, o resultados como la tasa de oclusión o la toxicidad por RCX, se tiene en cuenta la distinción entre pacientes y malformaciones y entre primer tratamiento o retratamiento.

Se recogieron los siguientes **parámetros pre-tratamiento**: Edad y sexo del paciente, hemorragia pre-RCX, embolización pre-RCX y localización de la malformación. Esta última se clasificó:

- **SUPERFICIAL (SUPRATENTORIAL)**: Incluyendo hemisferios cerebrales, ventrículos laterales, localización parasagital y paraventricular, cuerpo calloso y tentorio
- **PROFUNDA (SUPRATENTORIAL)**: Incluyendo tálamos, ganglios de la base y mesencéfalo.
- **CEREBELOSA**: Incluyendo hemisferios, vermis y pedúnculos cerebelosos.
- **TRONCO DEL ENCÉFALO**: Incluyendo protuberancia, bulbo, ángulo pontocerebeloso y localización anterior del cuarto ventrículo.

## 2. EL TRATAMIENTO CON GAMMA KNIFE

Todos los tratamientos (agosto 1993 – diciembre 2005) fueron llevados a cabo por el mismo equipo médico. Hasta agosto de 2000 se utilizó una máquina Leksell Gamma Knife modelo B (Elekta Instrument AB), y a partir de entonces una Leksell Gamma Knife modelo 4C. Ambos aparatos tenían 201 fuentes de radiación y colimadores de 4 calibres: 4mm, 8mm, 14mm y 18mm. En el modelo B la colocación del paciente es manual mientras que en el 4C es automática

El sistema de planificación\* utilizado hasta 1996 fue el KULA, el cual es un método muy primitivo que obligaba a dibujar a mano la plantilla del volumen a radiar sobre la imagen, angiográfica y de RM, de la malformación. A partir de 1996 se utiliza el GammaPlan, que dibuja el fantoma a radiar automáticamente. En cualquier caso todos los tratamientos se planificaron sobre una combinación de angiografía biplanar stereotáctica y RM con contraste; y en base al volumen, localización y estructura de la malformación, se calculan las dosis, isocentros y curvas de isodosi. Basándose en experiencias previas se manejaron dosis de cobertura en torno a 20 Gy en isodosi del 50-60%.

*\*El sistema de planificación es el programa informático que calcula la distribución de dosis en el espacio buscando que las curvas de isodosi se ajusten a la morfología de la lesión (MAV). Los parámetros utilizados para lograr este ajuste son el tamaño del colimador, su posición en el espacio y el tiempo que se mantiene la exposición de la lesión a las fuentes de irradiación –carga–.*

Se definieron los siguientes **parámetros de tratamiento**: volumen radiado, número de isocentros, dosis máxima, dosis de cobertura e isodosi (% de cobertura).

## 3. VALORACIÓN DE LA ANGIOGRAFÍA PARA RADIOCIRUGÍA:

### CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS Y HEMODINÁMICAS DE LAS MALFORMACIONES

El análisis de la angiografía (imágenes o vídeos) realizada para la planificación de la radiocirugía, objeto central de este estudio, fue llevado a cabo por un Neurorradiólogo Intervencionista no implicado en los tratamientos.

Los **parámetros angiográficos** valorados fueron: 1- Velocidad de flujo; 2- Flujo alto ó o bajo; 3- Dilatación de los pedículos arteriales que nutren la MAV; 4- Angioarquitectura fistulosa o plexiforme; 5- Nido compacto o disperso; 6-Drenaje venoso superficial o profundo; 7-Presencia de ectasia y/o estenosis venosa; 8- Número de venas de la malformación y 9- Tiempo de persistencia venosa

## 1. Velocidad de flujo: tiempo de tránsito del contraste por la malformación

Basándose en el tiempo (en segundos) registrado en cada imagen de la serie angiográfica, se recoge el periodo de tiempo desde que se empieza a ver la malformación en la arteriografía (cuando empieza a entrar contraste en el nido desde las arterias que la nutren) hasta que se empieza a ver la vena o venas de drenaje.

Se clasificó en una escala de 8 niveles:

< 0,35s → 1 IMAGEN (0,25-0,35s)	8	↓
0,35-0,50s → (1-2 IMÁGENES) ≤0,50 s	7	
0,5-0,65s → 2 IMÁGENES)	6	
0,65-0,75s	5	
0,75-1s → 3 IMÁGENES	4	
1-1,3s → 4 IMÁGENES	3	
1,3-1,5s	2	
1,5-2s	1	

**Figura 3:** Arteriografía pre-RCX de MAV frontal izquierda. Por los tiempos y el número de imagen anotados en las imágenes se calcula que la frecuencia de imágenes de la serie angiográfica es de 3 imágenes por segundo. **Velocidad de flujo 0,75-1s (nivel 4).**

Imagen 6/18. Tiempo 1,84s. Se considera inicio relleno malformación: T1 = 1,84s.



Imagen 7/18.



Imagen 9/18. Tiempo: 2,80s. Se considera inicio de relleno de las venas. T2=2,80s.

$$T. \text{tr\'ansito} = 2,80 - 1,84 = 0,9 - 1s.$$



**Figura 4:** MAV frontal derecha. **Velocidad de flujo 0,33s (nivel 8): 1 imagen.**

Imagen 6/15. Tiempo 1,91s. Inicio llenado malformación.



Imagen 7/15. Tiempo 2,23s. Inicio llenado vena.

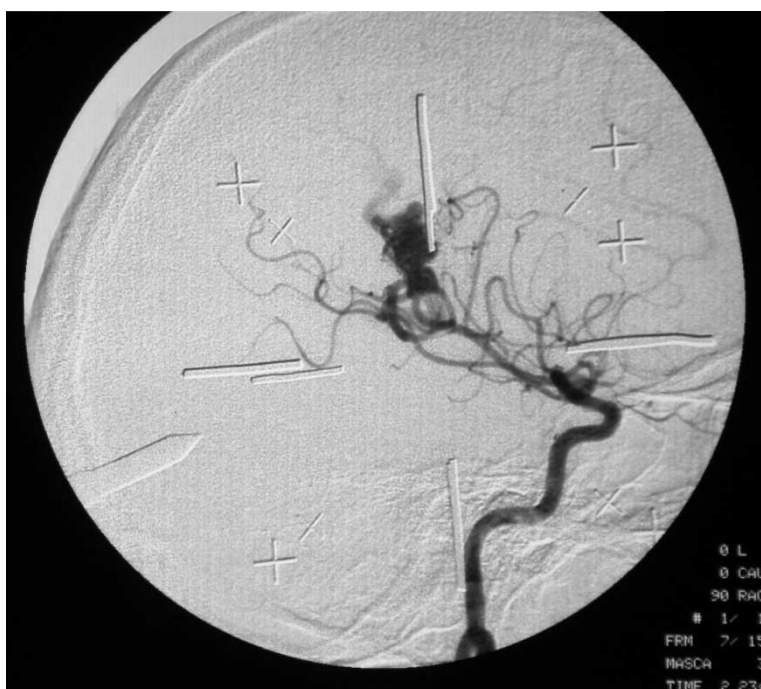




Imagen 8/15.

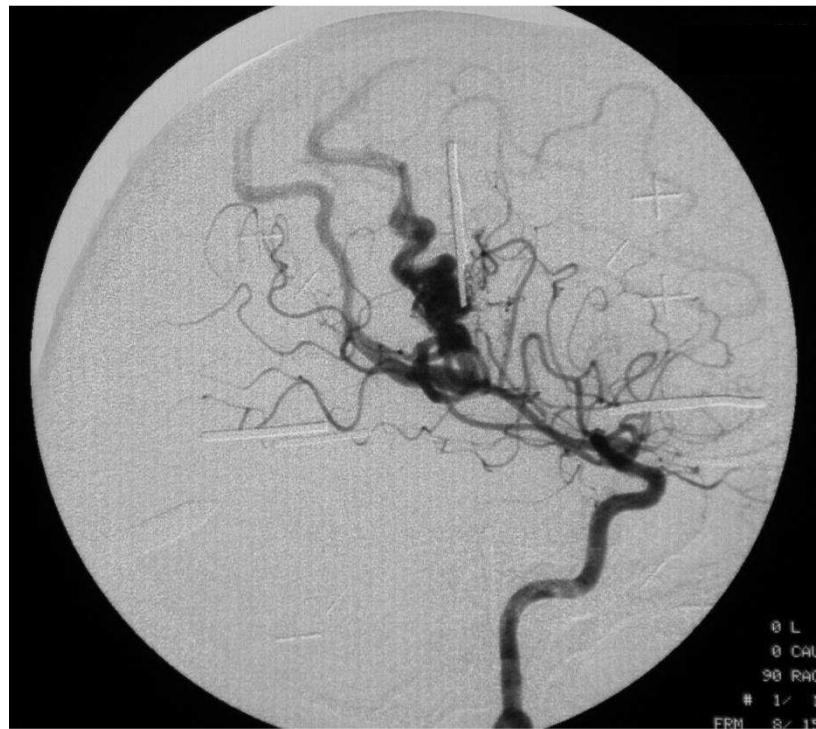


Imagen final.



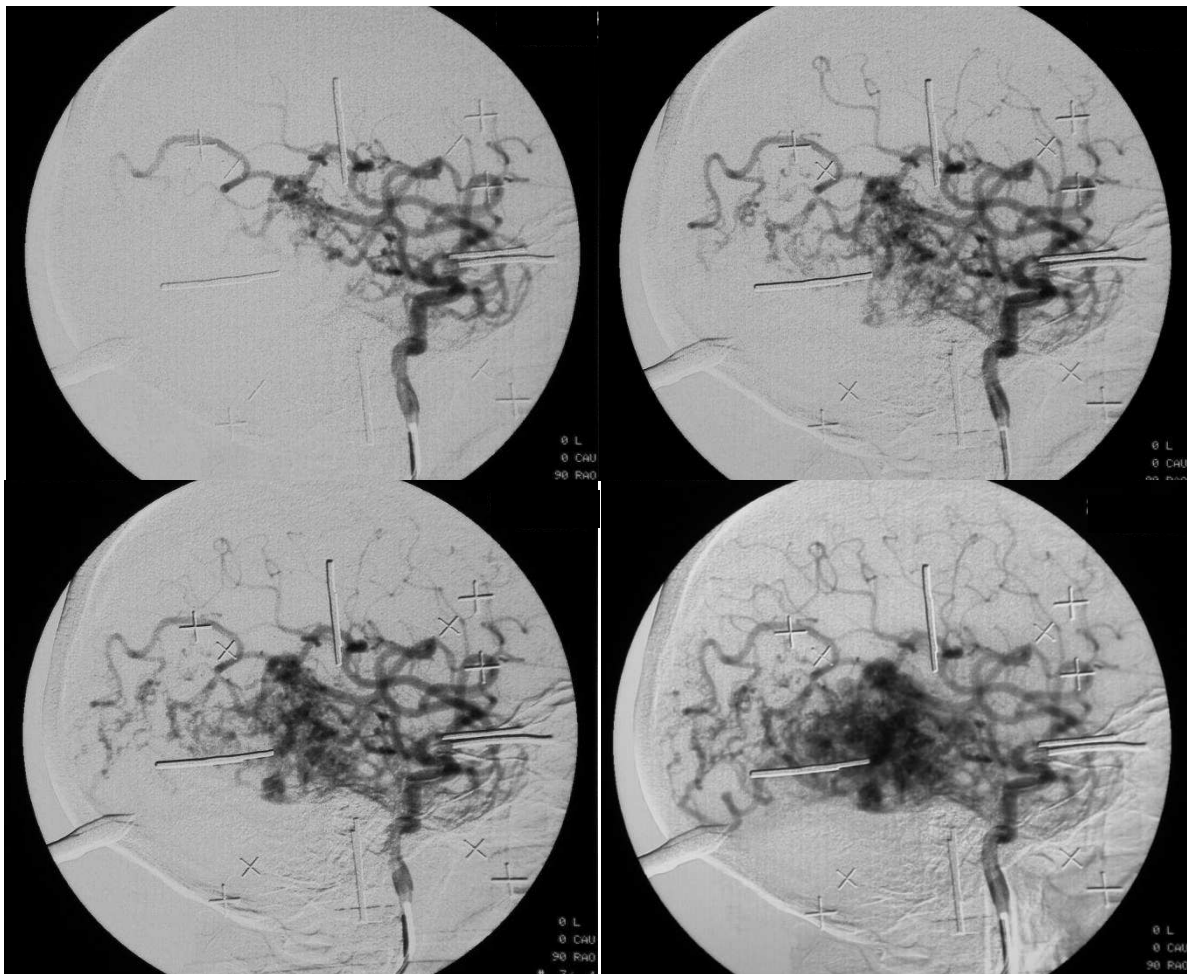
## 2. Flujo alto o bajo: apreciación subjetiva de la velocidad y cantidad de flujo

Para incluir los casos que no tenían registro temporal en las angiografías (no venía marcado el segundo al que corresponde cada imagen) se realizó también una valoración subjetiva de la velocidad de flujo. Así se clasificaron las malformaciones en “de alto flujo” o “de bajo flujo”, valorándose la velocidad del flujo. Se tuvo en cuenta, no solo la rapidez de llenado de las venas de la malformación en relación al llenado arterial, capilar y venoso del parénquima cerebral normal, sino también signos morfológicos que traducen alto flujo como el gran calibre de las arterias nutricias de la MAV y la presencia de fístulas arteriovenosas macroscópicas. Se trata de un parámetro subjetivo que refuerza el anterior, que en principio debería ser más exacto.

Se graduó con respecto a una escala de 5 niveles; flujo muy alto (2), alto (1), intermedio (0), bajo (-1) y muy bajo (-2). Para el posterior análisis matemático, se simplificó en tres categorías: flujo alto, intermedio y bajo, agrupando los tres niveles centrales.

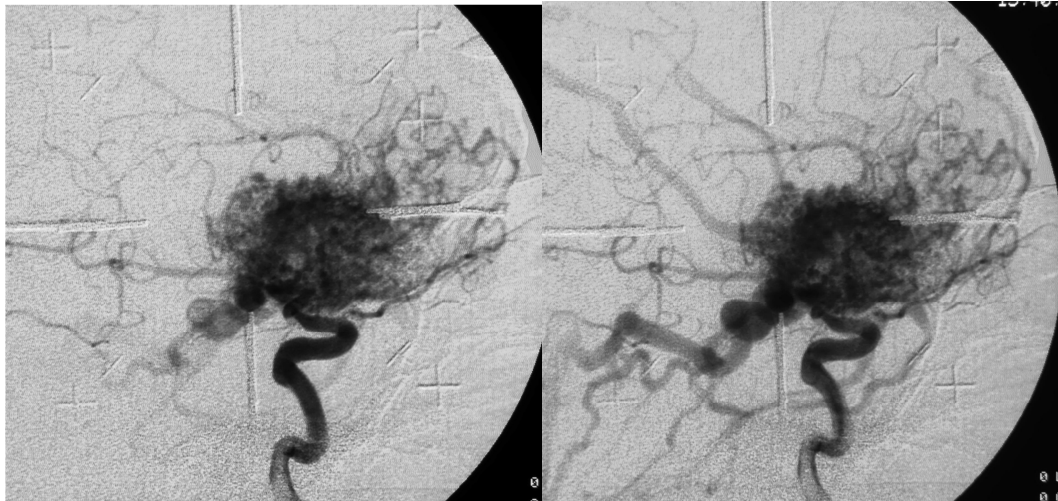
**Figura 5:** MAV temporal derecha.

**Flujo bajo** La lentitud del relleno malformativo se objetiva mediante el relleno casi concomitante del parénquima cerebral. No se observa el drenaje venoso de la MAV cuando ya existe una buena repleción cerebral, no existiendo el típico drenaje venoso precoz de las MAVs rápidas.



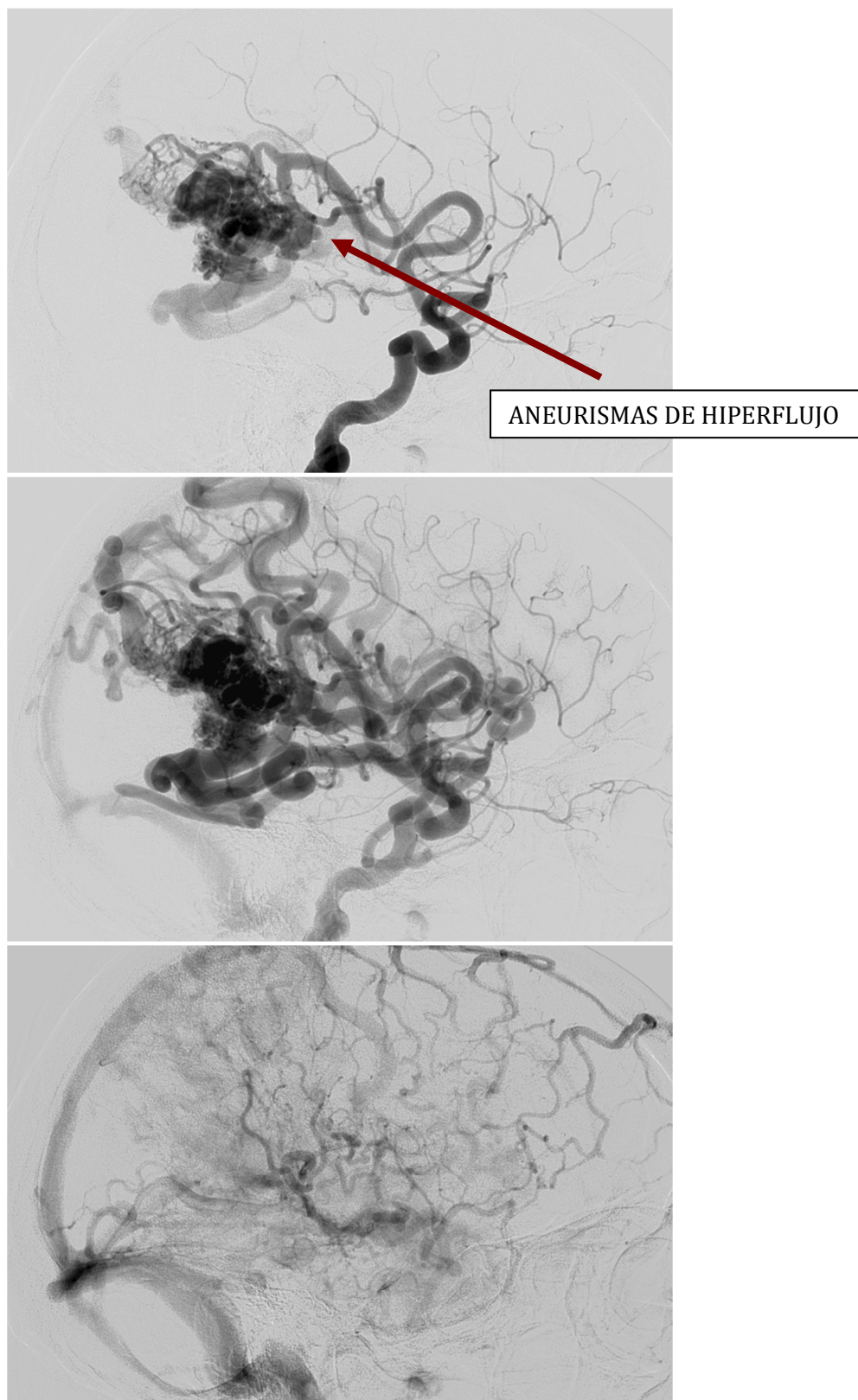
**Figura 6:** MAV de gran tamaño situada en región inferior del lóbulo frontal derecho.

A pesar de que no se dispone de los tiempos en las imágenes angiográficas, la sucesión de imágenes, la relación entre el relleno malformativo y el relleno parenquimatoso, así como lo que se tardan en replecionar las venas, indican que la malformación tiene **flujo lento o bajo**.



**Figura 7:** MAV frontoparietal izquierda. Epilepsia.

Gran dilatación de la arteria principal de la MAV. Aneurismas arteriales de hiperflujo. Angioarquitectura fistulosa. Rápido llenado de las venas de la malformación en relación a las arterias cerebrales normales. Efecto de robo. Signos de hipertensión venosa. Todo ello indica **flujo alto**.



### 3. Dilatación de los pedículos arteriales que nutren la MAV. Relación de diámetro 2/1 con los pedículos arteriales normales

Se refleja el aumento de calibre de los pedículos que nutren la malformación cuando hay una relación 2 a 1 con otros pedículos. Esto traduce presencia de fístulas o flujo alto en la malformación. Se recogió de la siguiente manera:

- No dilatación
- Dudoso
  - Sí dilatación: Incluye la existencia de relación de calibre 2/1 entre el/ los pedículos de la MAV y las arterias cerebrales normales; o bien, relación de calibre 2/1 entre distintos pedículos de la malformación; o bien, cualquiera de las anteriores.

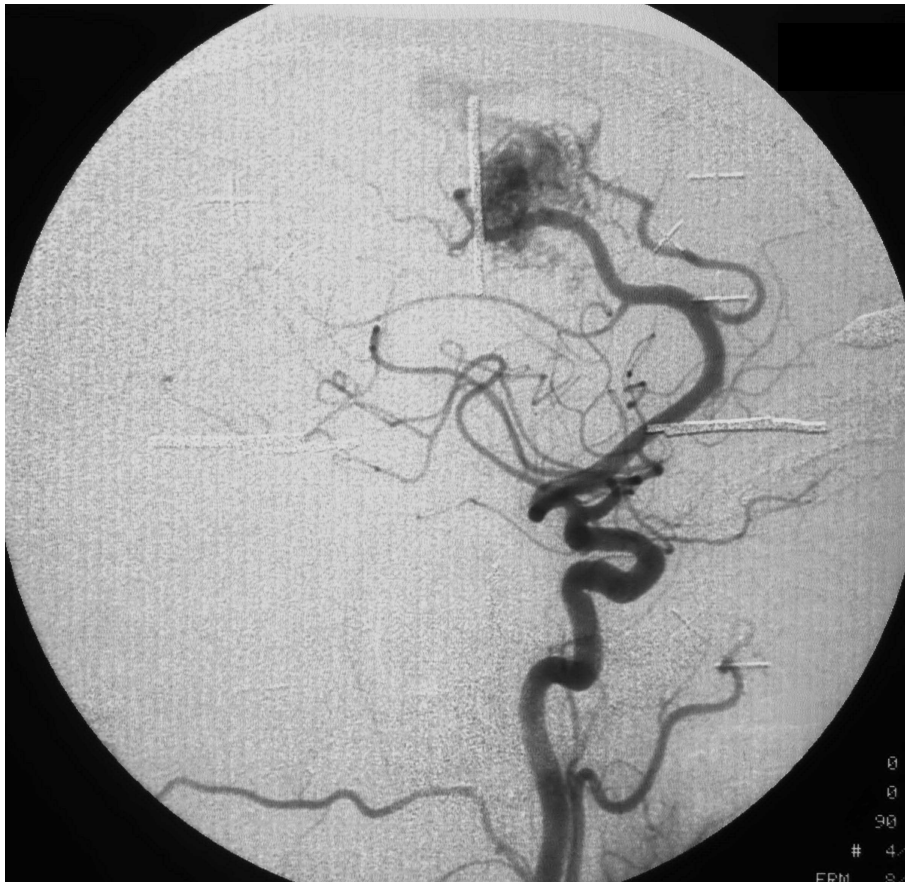
Para el análisis matemático se agrupó en:

SI DILATACIÓN: Sí se observa dilatación, en cualquiera de las formas mencionadas

NO DILATACIÓN: Incluyendo los casos dudosos.

#### **Figura 8:**

***Sí dilatación 2/1 pedículo arterial. Entre distintos pedículos de la malformación.***





**Figura 9:**  
**No dilatación 2/1 pedículo arterial.**



**Figura 10: MAV gigante.**  
**Dilatación 2/1 pedículos arteriales. Generalizada de todas las arterias que nutren la MAV.**



#### 4. Angiarquitectura fistulosa o plexiforme

En base a la terminología de Yasargil (75) y la clasificación de Houdart (76), se consideraron dos tipos de MAVs: MAV fistulosa y MAV plexiforme.

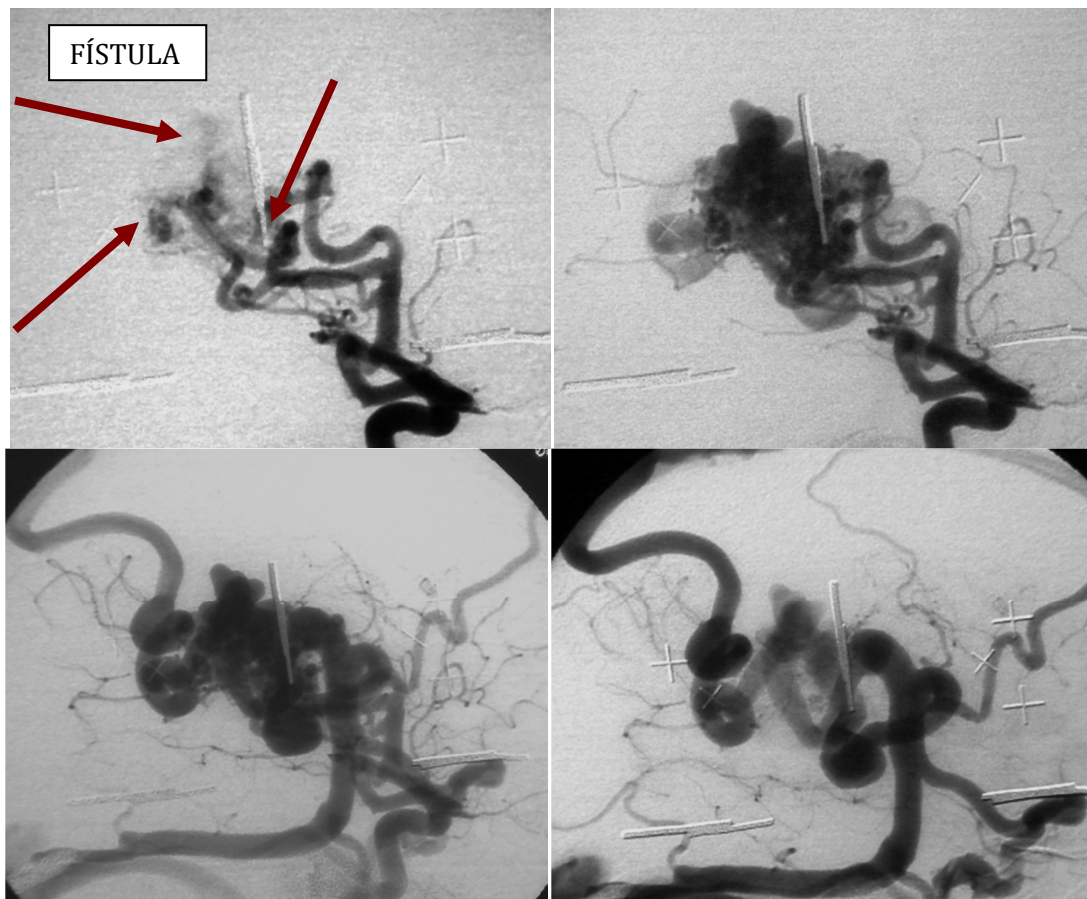
Se considera fistulosa la morfología en que predominan las comunicaciones o fístulas arteriovenosas macroscópicas, ya sean comunicaciones de una arteria con una vena (angioarquitectura arteriovenosa), o comunicaciones de varias arterias pequeñas con una sola vena (angioarquitectura arterioloavenosa).

Se considera plexiforme una morfología de ovillo o red (más o menos tupida) de pequeñas comunicaciones arterioloavenulares que no se pueden individualizar macroscópicamente y que conforman una estructura homogénea, llamada nido, donde globalmente no se pueden diferenciar vasos arteriales de vasos venosos.

Puesto que normalmente estos dos tipos morfológicos no son puros sino que predominan los patrones mixtos, la angioarquitectura se ha valorado por una escala con cinco niveles, desde el patrón más fistuloso al más plexiforme, de la siguiente manera: 1-MAV fistulosa, 2-MAV mixta predominantemente fistulosa, 3-MAV mixta (fistulosa y plexiforme), 4-MAV mixta predominantemente plexiforme, 5-MAV plexiforme.

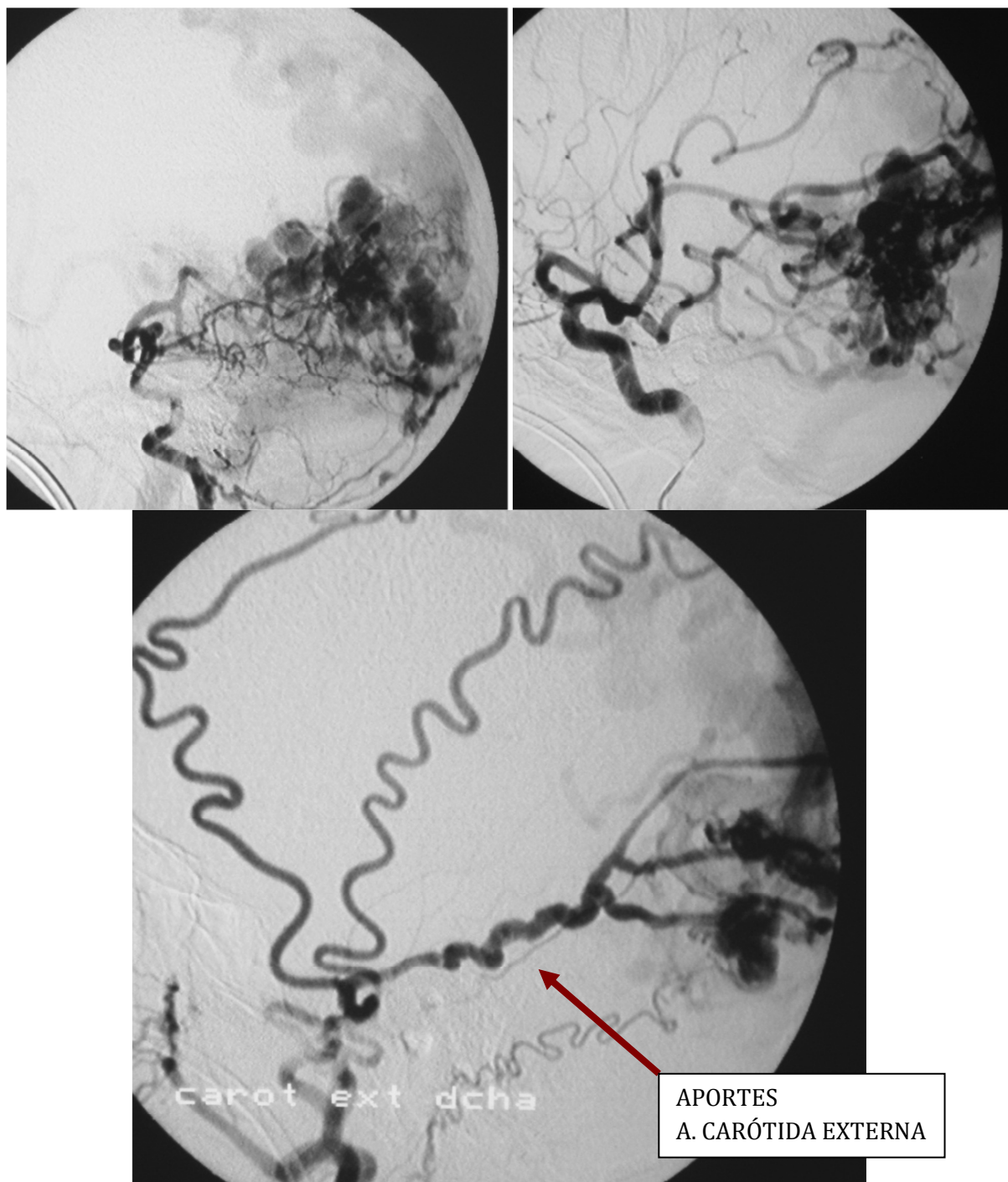
Para simplificar el análisis estadístico se agruparon los dos niveles de cada extremo de la escala obteniendo 3 únicas categorías: MAV fistulosa, mixta, o plexiforme.

**Figura 11:** MAV frontal posterior izquierda fistulosa. *Angioarquitectura fistulosa.*



**Figura 12:** MAV temporooccipital derecha, superficial.

La presencia de los importantes aportes meningodurales (a. carótida externa) ponen de manifiesto el efecto aspirativo de las malformaciones de alto flujo de **tipo fistuloso**.





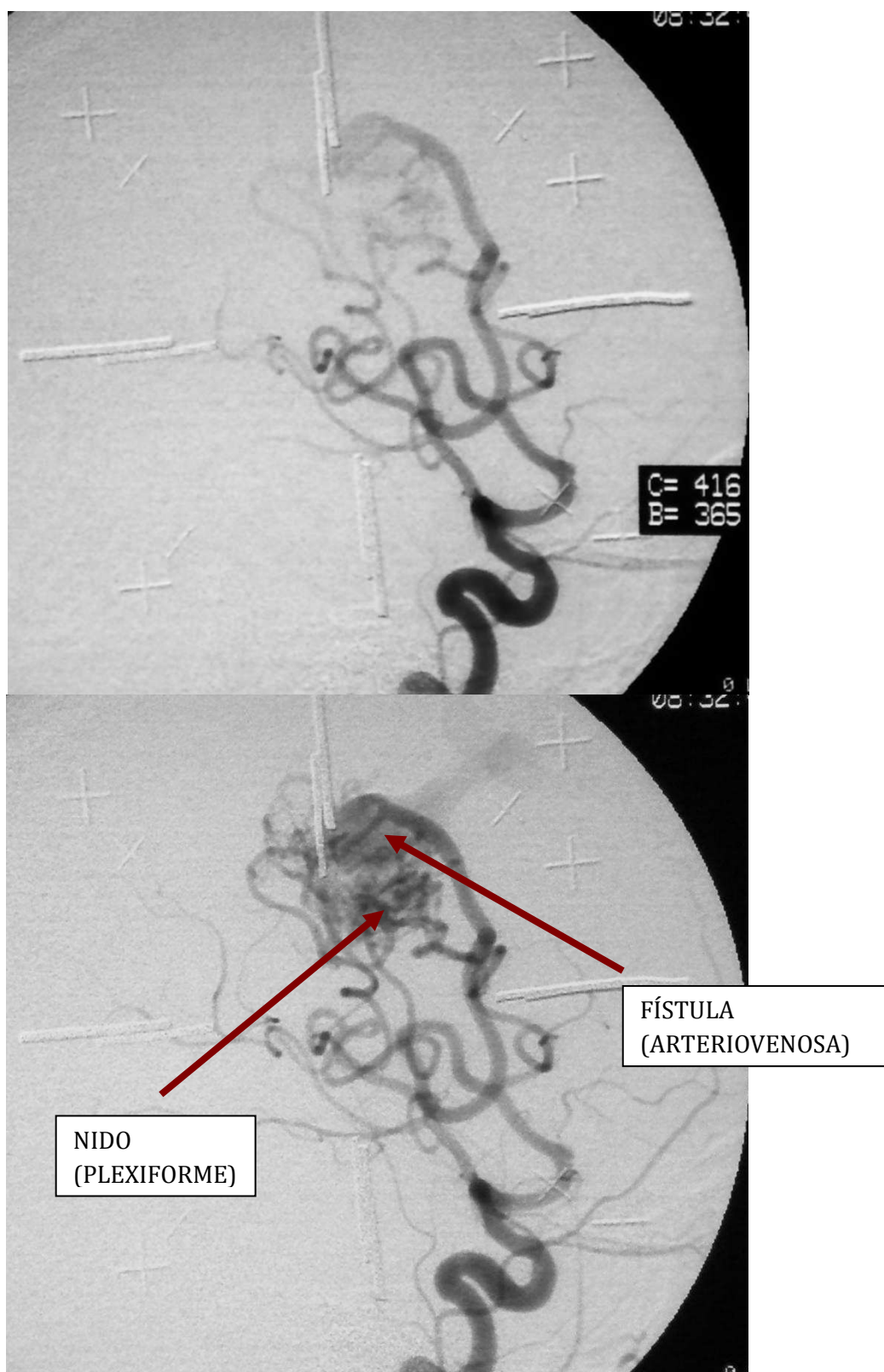
**Figura 13:** MAV temporal (insular) y de los ganglios basales derechos.

**Angioarquitectura fistulosa arteriolo-venosa.** Múltiples arteriolas terminando en una vena de drenaje. En este caso las arteriolas son tan finas que casi constituyen una estructura plexiforme. La angioarquitectura se consideró **fistulosa>plexiforme**.



**Figura 14:** MAV frontal derecha.

**Angioarquitectura mixta**, con una zona bien diferenciada de fístula arteriovenosa, y otra zona de nido plexiforme. Se consideró **fistulosa>plexiforme**.



**Figura 15:** Gran MAV frontal posterior derecha con **angioarquitectura** homogénea y **plexiforme**.



## 5. Nido compacto o disperso

Se consideró **compacto** el nido con estructura homogénea y bordes bien definidos, para el que es sencillo definir el territorio a radiar. Se consideró **disperso** todo lo que no sea compacto: estructura heterogénea, bordes mal definidos, nido fragmentado por presencia de sustancia de embolización, reclutamiento de vascularización periférica no malformativa, extensión a territorios adyacentes no piales.

Se clasificó según una escala con 4 niveles, de la siguiente manera:

**1** = COMPACTO: Homogéneo y de bordes bien definidos. Es fácil definir la diana.

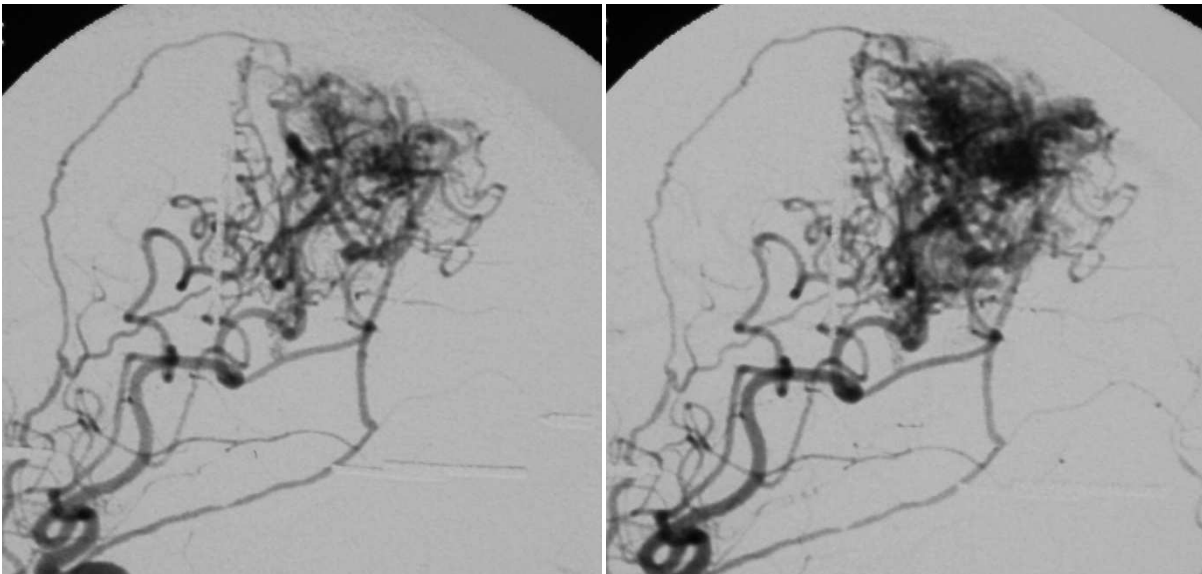
**0** = INTERMEDIO

**-1** = DISPERSO (= NO COMPACTO): Heterogéneo y/o de bordes mal definidos y/o con reclutamiento de vascularización periférica y/o con extensión a territorios adyacentes como las meninges. Es difícil definir la diana.

**-2** = DISPERSO POR EMBOLIZACIÓN: Fragmentado, heterogéneo o con reclutamiento de vascularización periférica a causa de la embolización.

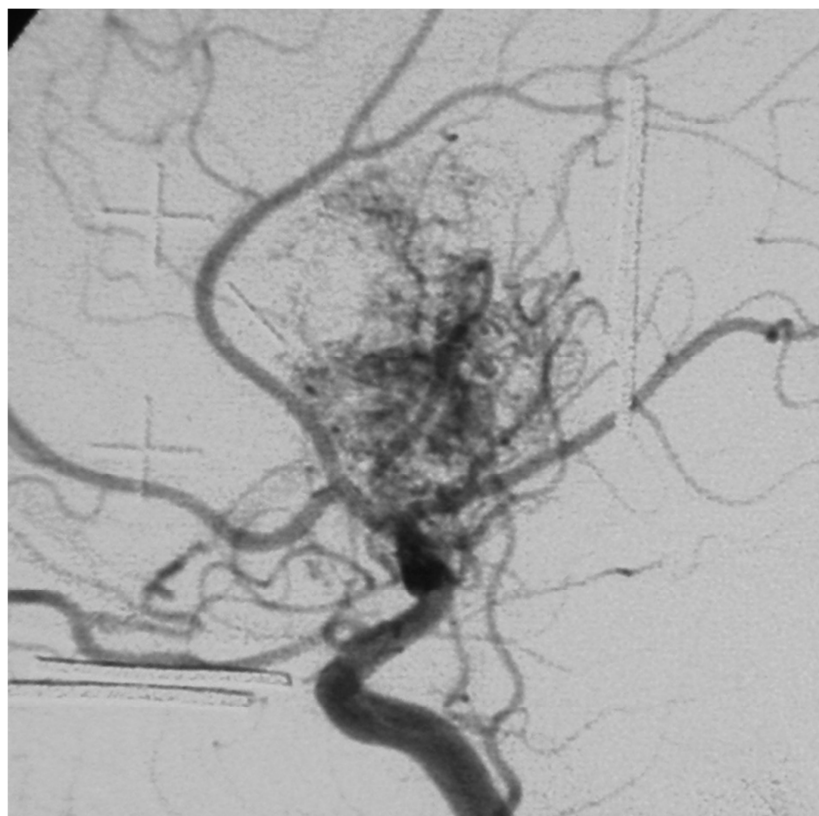
Para el análisis matemático se reclasificó en nido compactos o nido no compacto (dispersos de cualquier tipo), descartando los intermedios.

**Figura 16:** MAV parieto-occipital derecha con **nido disperso**.

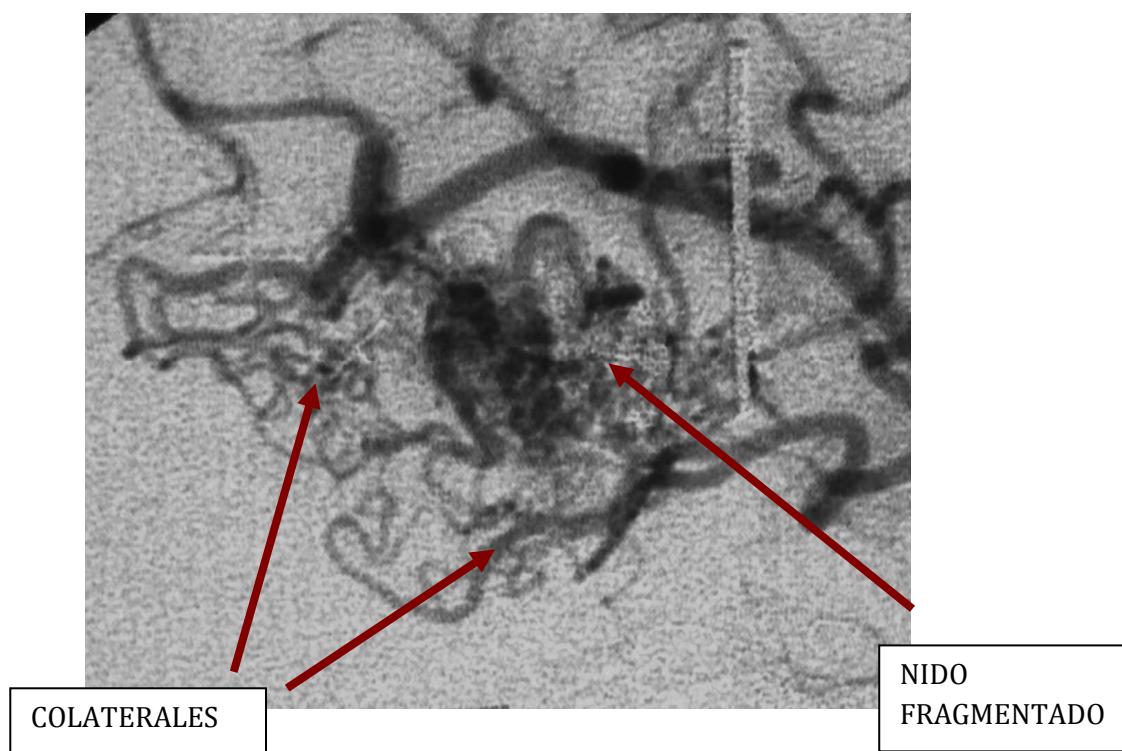




**Figura 17:** MAV silviana profunda derecha embolizada pre radiocirugía.  
**Nido disperso por embolización.**

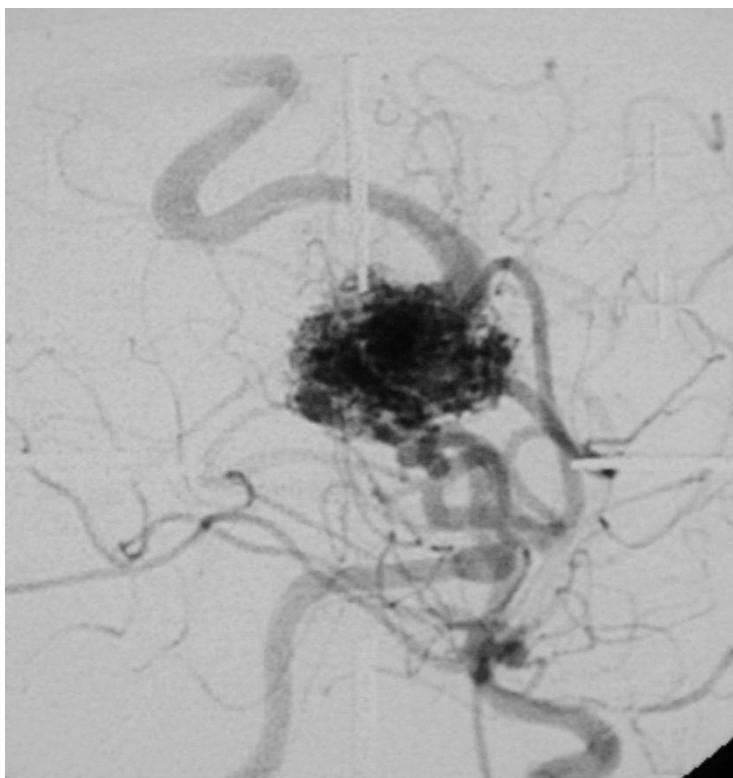


**Figura 18:** MAV temporal izquierda, **embolizada** al 40% previamente a la radiocirugía.



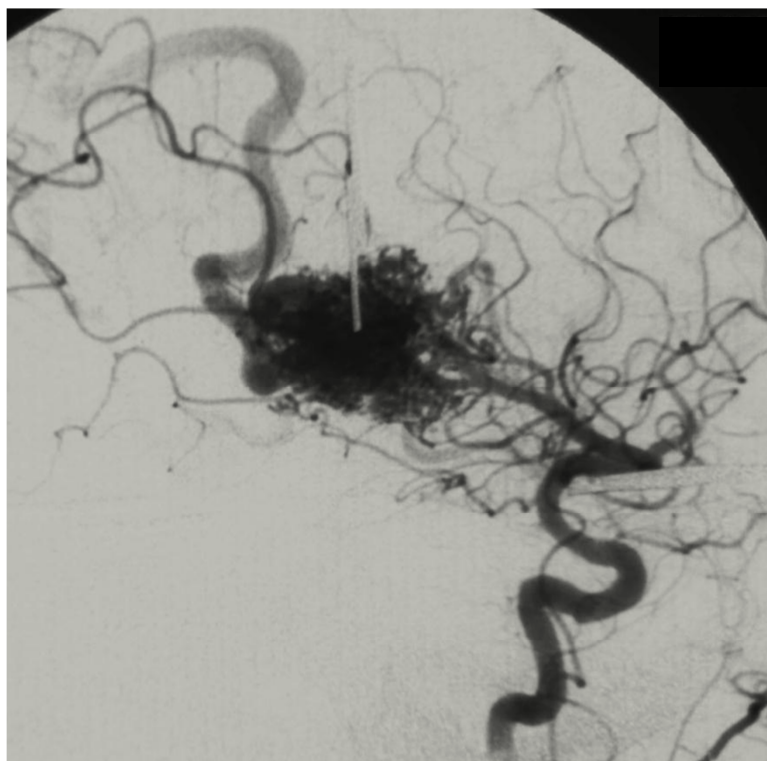
**Figura 19: Nido compacto.**

*Nido de límites bien definidos u de estructura homogénea.*

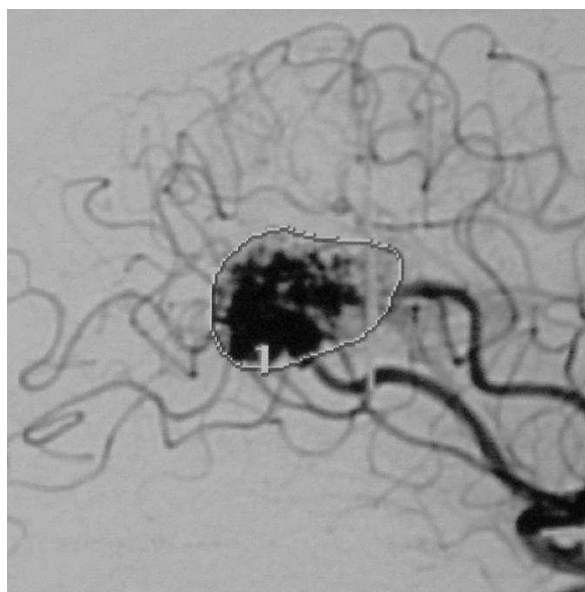


**Figura 20:**

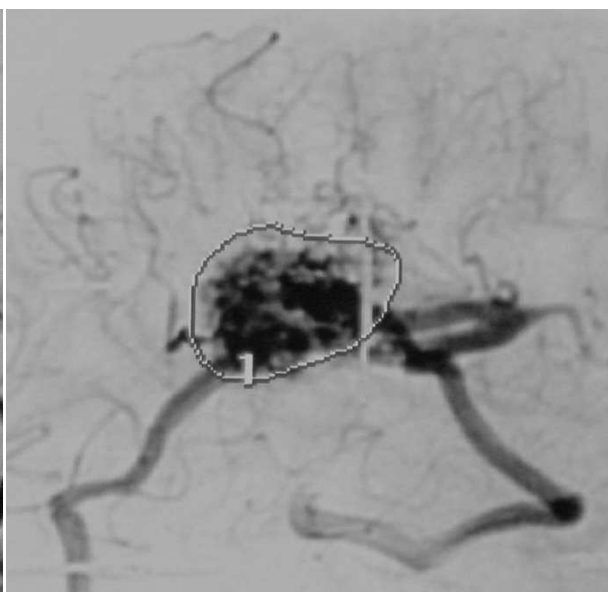
*MAV frontotemporal derecha. Nido compacto.*



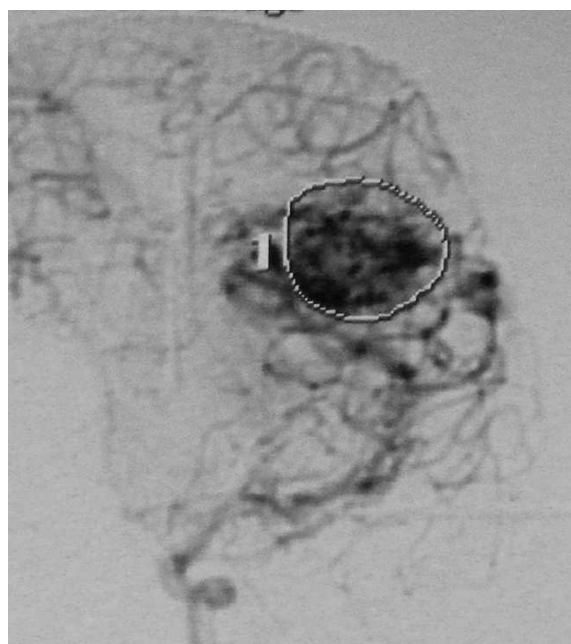
**Figura 21: Nido compacto.**



**Fase arterial LAT**



**Fase venosa LAT**



**Fase arterial AP**



**Fase venosa AP**

## **6. Drenaje venoso superficial o profundo**

Se recoge si las venas de la malformación desembocan en el sistema venoso profundo o superficial. Se clasificó en una escala de 5 niveles desde los drenajes venosos más superficiales a los más profundos, de la siguiente manera:

- 2  $\leftrightarrow$  S: Únicamente drenaje superficial
- 1  $\leftrightarrow$  S>P: Más drenaje superficial que profundo
- 0  $\leftrightarrow$  Superficial = Profundo
- 1  $\leftrightarrow$  P>S: Más drenaje profundo que superficial
- 2  $\leftrightarrow$  P: Únicamente drenaje profundo

Para el cálculo multivariante se reagrupó la variable en dos categorías: drenaje venoso únicamente profundo SI y drenaje venoso únicamente profundo NO.

## **7. Número de venas de la malformación**

Según el número de venas de drenaje de la malformación los casos se clasificaron siguiendo una escala de cuatro niveles, de menos venas de drenaje a más venas de drenaje, de la siguiente manera:

- 1 vena de drenaje
- 2 venas drenaje
- múltiples venas (>2) pero con 1 muy predominante
- > ó =3 venas de drenaje

Para algunos cálculos se hicieron dos categorías, VENA DE DRENAJE ÚNICA, y VARIAS VENAS DE DRENAJE.



## 8. Presencia de ectasia y/o estenosis venosa

La ectasia se definió como dilatación venosa con un diámetro 3 veces mayor que el resto de la vena. La estenosis como disminución de calibre superior a un 50% del diámetro en las venas de la malformación.

Se recogió en 4 grupos:

0↔No

1↔Dudoso

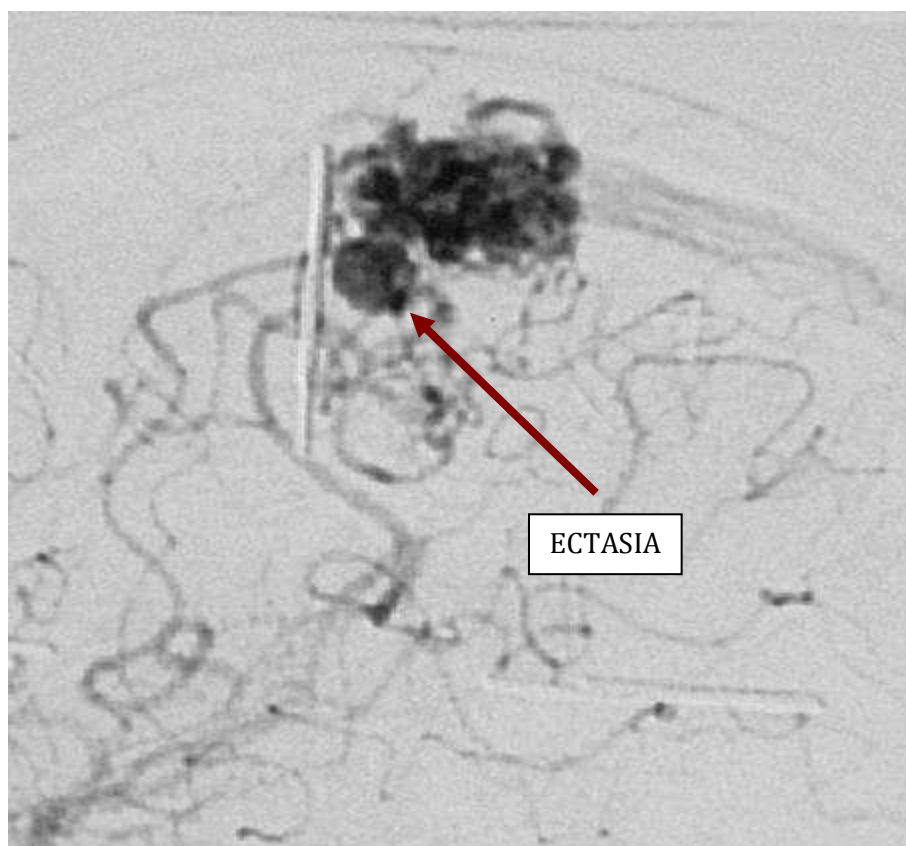
2↔Estenosis >50% y/o oclusión seno enoso

3↔Sí, ectasia venosa 3/1

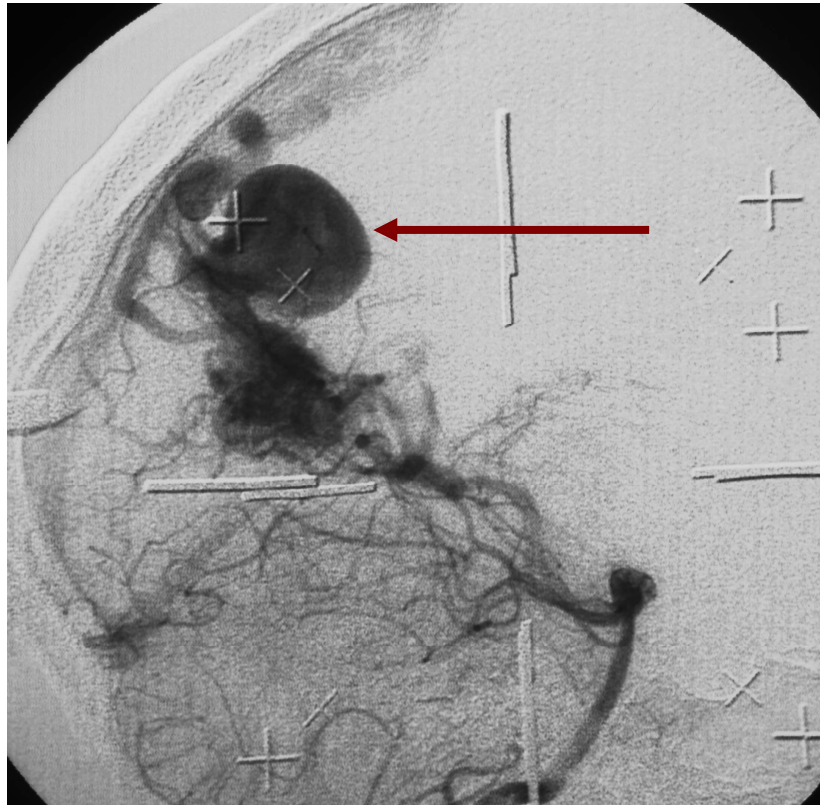
Para el análisis multivariante se agruparon estenosis y ectasias en una sola categoría y los casos dudosos y los que no presentaban ectasia o estenosis, en otra: ECTASIA/ESTENOSIS VENOSA SÍ, y ECTASIA/ESTENOSIS VENOSA NO (incluye dudosas).

### ***Figura 22: Ectasias venosas.***

*Proyección lateral de la arteriografía para radiocirugía de una pequeña malformación frontal posterior izquierda que producía crisis. Ectasias venosas en la vena de drenaje al seno longitudinal superior.*

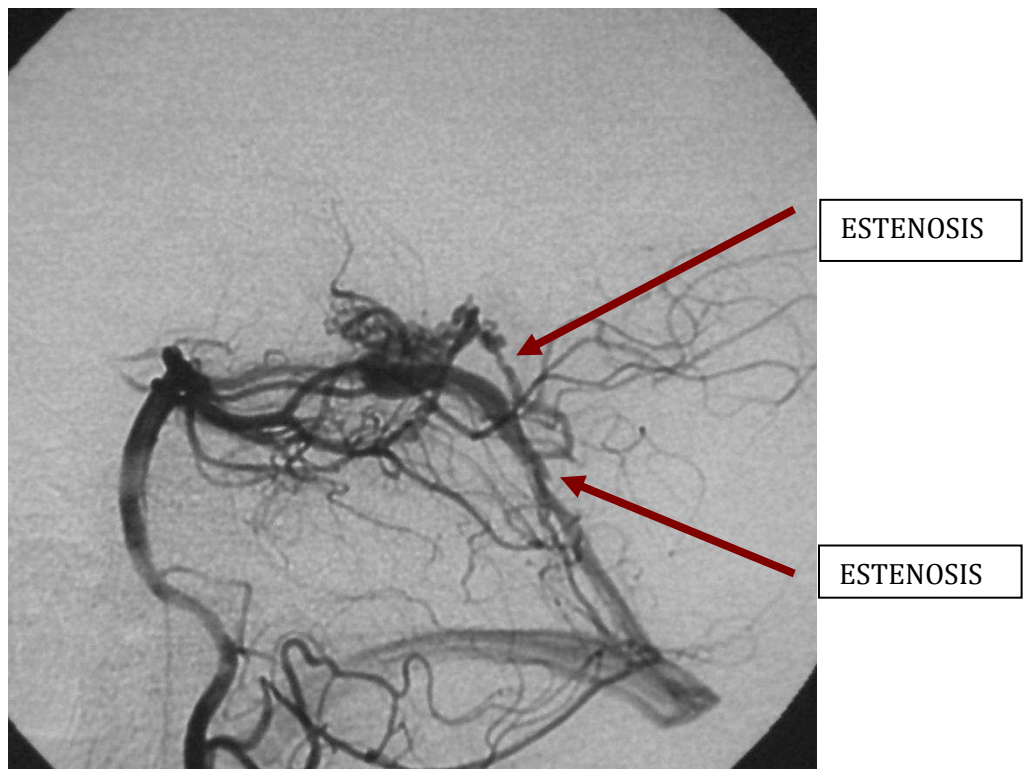


**Figura 23: Ectasia venosa.** Variz venosa en MAV parietal derecha.

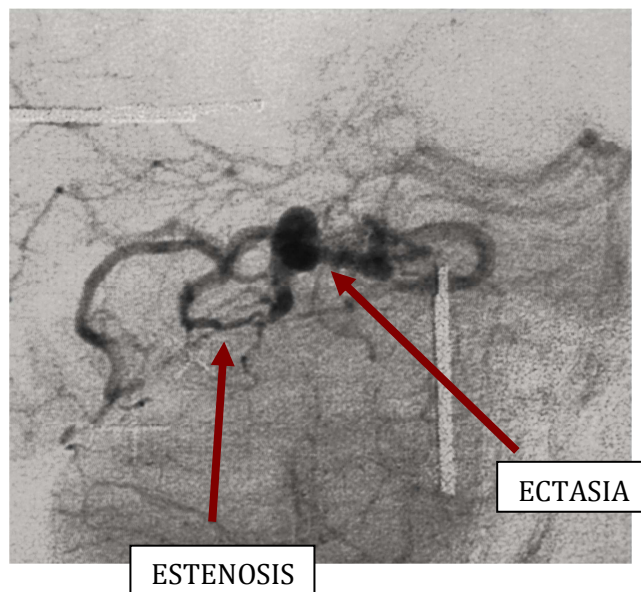


**Figura 24: Estenosis venosa.**

*Pequeña malformación mesencefálica, en la región de la vena de Galeno, con **estenosis venosa**.*



**Figura 25: Ectasia y estenosis venosa.** Pequeña MAV temporal derecha. Llenado lento de la vena de drenaje que presenta ectasia y estenosis y queda “suspendida” largo tiempo por el flujo lento de la malformación.

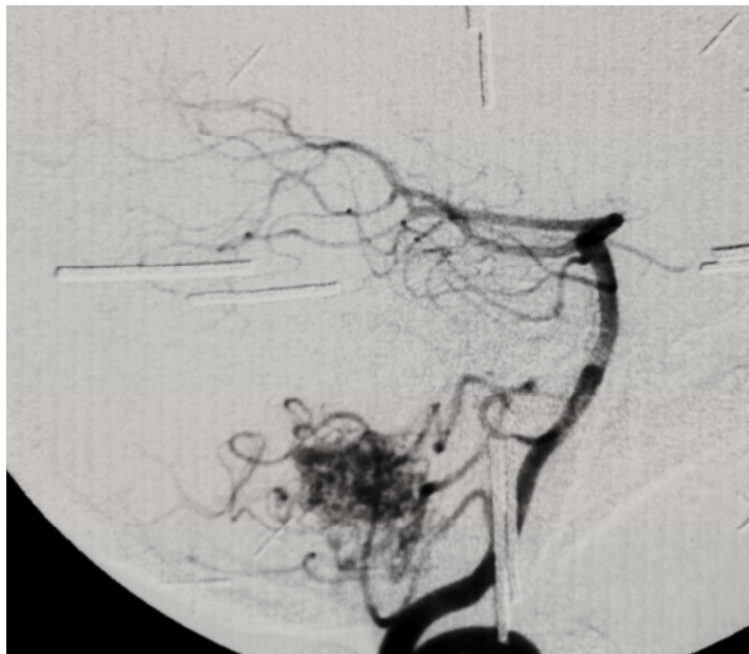


## 9. Tiempo de persistencia venosa

Basándose en el tiempo en segundos registrado en cada imagen de la serie angiográfica, se recoge el tiempo que persiste el contraste en la/las venas de la malformación. Se clasificó en una escala de 6 niveles, de menor a mayor persistencia, de la siguiente manera:

- No persistencia venosa aunque no se ha recogido el tiempo
- 1-1,5s: El contraste persiste en vena menos de 1,5s
- 1,5-2s: El contraste persiste en vena 1,5-2s.
- 2-2,5s: El contraste persiste en vena de 2 a 2,5s
- 2,5-3s: El contraste persiste más de 2,5s y menos de 3s
- $\geq 3s$ : El contraste persiste en vena más de 3s

**Figura 26: Tiempo de persistencia venosa = 2,5 segundos aproximadamente  $\rightarrow$  5,74s (IMA 17/20) – 3,19s (IMA 10/20).**



**IMA 8/20. TIME 2,54S.**





***IMA 10/20. TIME 3,19S.***



***IMA 13/20. TIME 4,15S.***



***IMA 17/20. TIME 5,74S.***

#### 4. SEGUIMIENTO POST RADIOCIRUGÍA

El protocolo de seguimiento clínico consistía en consulta a los 6 meses del tratamiento y después anual, hasta el alta clínica por estabilidad de los síntomas.

El protocolo de seguimiento en imagen consistía en RM-angioRM anual y arteriografía a los 4-5 años de la radiocirugía, o antes si existían signos de oclusión de la malformación en resonancia magnética. Además se realizó resonancia magnética 2 años post obliteración de la MAV para valorar complicaciones a largo plazo de la radiocirugía. Siempre que fue posible, el seguimiento con RM y arteriografía se realizó en nuestro centro, pero en aquellos pacientes remitidos de otros lugares exclusivamente para el tratamiento se solicitó a los médicos de referencia que enviaran copias de los estudios de seguimiento a nuestro departamento.

#### 5. REVISIÓN RETROSPECTIVA 2009-2011. VARIABLES DE RESULTADO

Entre enero de 2009 y mayo de 2011 y en un orden cronológico similar al del tratamiento, se llevó a cabo la revisión de los casos y la recogida de datos, y se contactó telefónicamente y por e-mail con los pacientes.

Se consultaron las historias clínicas y se analizaron las imágenes y vídeos angiográficos pre-radiocirugía para recoger los distintos parámetros pre y post tratamiento que luego se analizaron.

El contacto con los pacientes permitió constatar la evolución clínica a largo plazo y en algunos casos, cuando el seguimiento en imagen se había realizado en otros centros, también la obliteración o ausencia de obliteración de la malformación.

##### 5.1. OCLUSIÓN DE LA MALFORMACIÓN

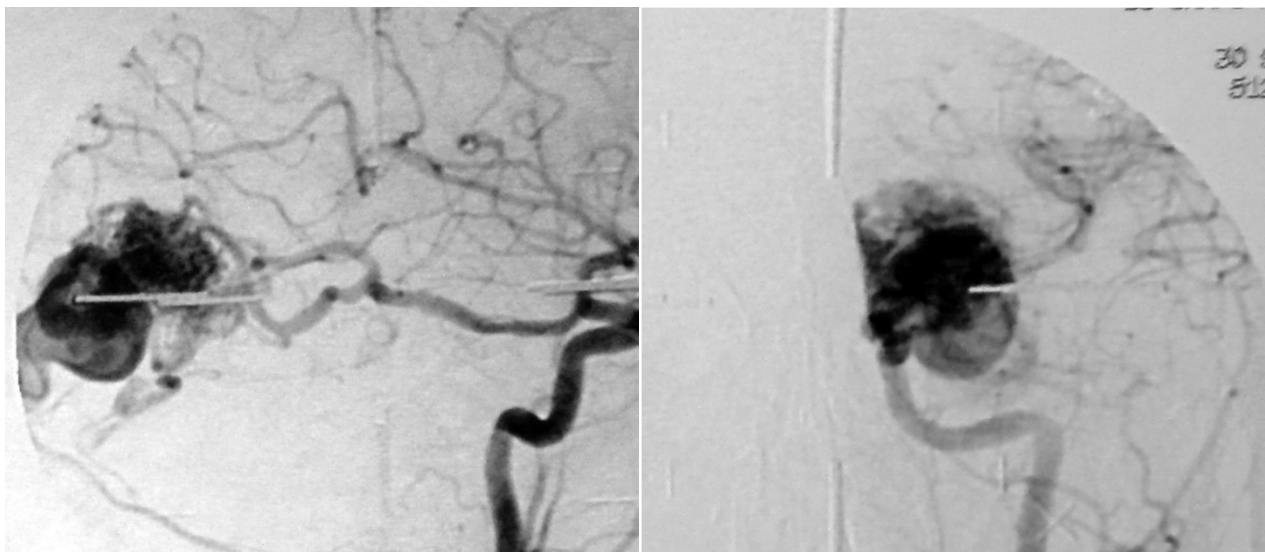
Se valoró la oclusión total o la permeabilidad de la malformación a los 5 años, como máximo, desde la radiocirugía. Las malformaciones no cerradas 5 años postradiocirugía se consideraron fracasos del tratamiento.

La oclusión total se definió como ausencia completa de vasos patológicos constituyentes del nido y desaparición o normalización de las venas, ya fuese en arteriografía o en resonancia magnética.

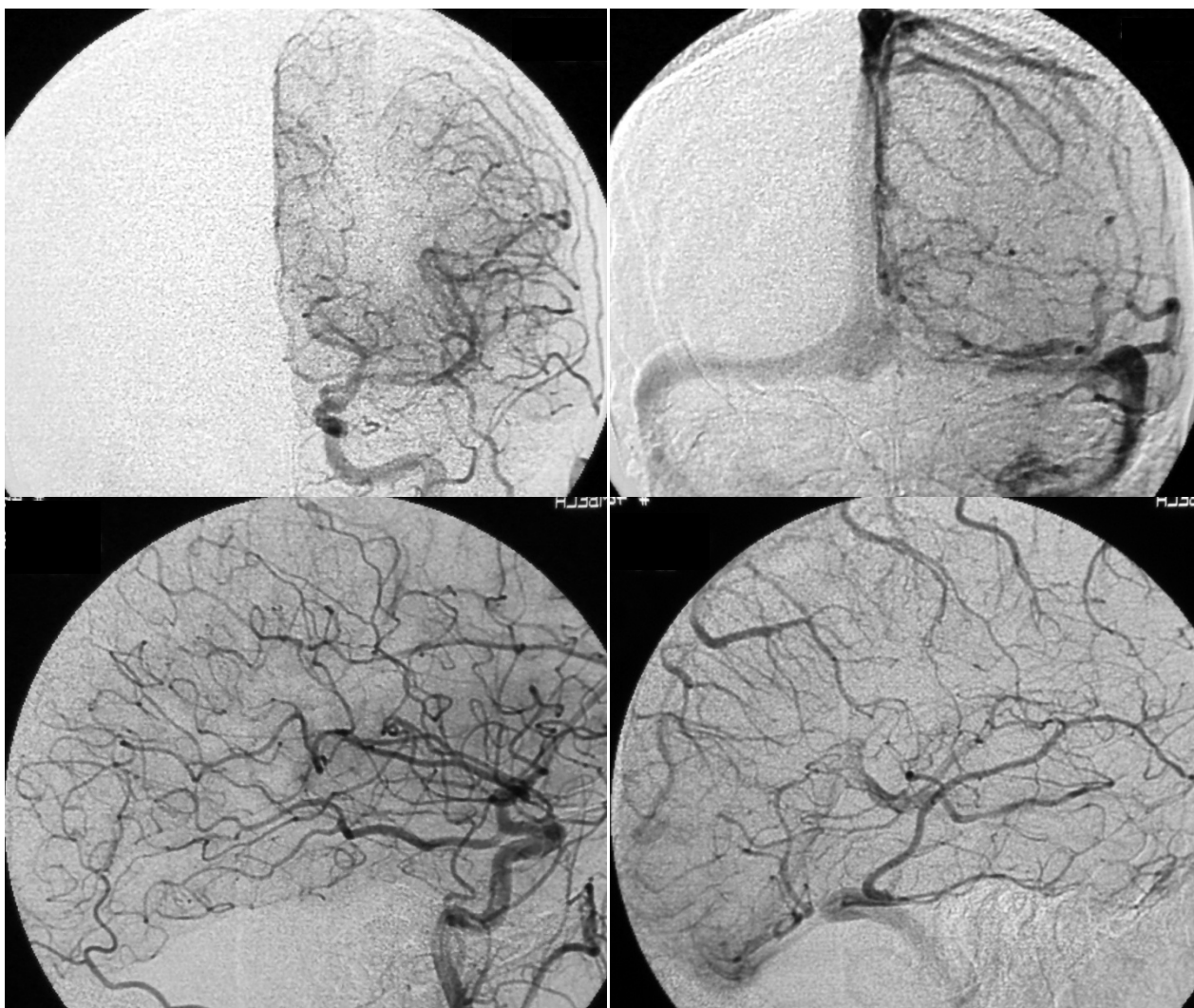
No se valoraron las oclusiones parciales ni subtotaes. La persistencia en la angiografía de llenado precoz de venas de la malformación, aunque no se apreciase nido, tampoco se consideró oclusión total.

**Figura 27: Ejemplo de obliteración de MAV confirmada con arteriografía.**

*Arteriografía para radiocirugía de una malformación occipital izquierda de alto flujo.*



*Arteriografía 2 años postratamiento: Oclusión de la MAV. Ausencia de nido. Desaparición de la ectasia venosa que drenaba la malformación. Normalización de los tiempos venosos cerebrales.*



El seguimiento en imagen se registró de la siguiente manera:

- Pérdida: (ausencia de seguimiento radiológico )
- Oclusión confirmado con angiografía
- Oclusión confirmado con RM/angioRM
- Ausencia de oclusión
- Ausencia de oclusión y nueva RCX
- Muerte por hemorragia en los 5 años post-RCX

Para el análisis de resultados se consideraron tres categorías: ausencia de seguimiento en imagen (PÉRDIDA seguimiento imagen), OCLUSIÓN DE LA MAV y NO OCLUSIÓN DE LA MAV. Los fallecimientos por hemorragia cerebral en los 5 años post radiocirugía no se consideraron pérdidas de seguimiento sino casos de no obliteración.

## 5.2. EVOLUCIÓN CLÍNICA POSTRADIOCIRUGÍA

El tiempo de seguimiento clínico osciló entre 6 y 16 años, con una media de 11 años, desde la radiocirugía. Se constató la situación clínica de los pacientes, y en especial la aparición de complicaciones atribuibles al tratamiento y la hemorragia de la malformación postRCX.

El seguimiento clínico se registró de la siguiente manera:

- Pérdida: evolución clínica postRCX desconocida
- Paciente asintomático y sin tratamiento
- Evolución clínica postRCX positiva o estable. No hay empeoramiento clínico atribuible a la RCX. (Incluye estabilidad clínica, estabilidad de secuelas previas y estabilidad, mejoría o desaparición de la sintomatología previa manteniendo tratamiento)
- Hemorragia dentro de los 5 años postratamiento, atribuible al efecto sobre la malformación de la RCX.
- Hemorragia posterior al periodo de latencia de la RCX, atribuible a persistencia de la MAV
- Evolución clínica negativa: Empeoramiento claro de la sintomatología neurológica previa o aparición de nuevos síntomas tras la radiocirugía. Sintomatología neurológica atribuible a la RCX.

Para el análisis de resultados, la segunda y tercera categoría se agruparon en una sola: evolución clínica postrcx positiva o estable.

Los **parámetros post-tratamiento** considerados fueron: 1--oclusión de la malformación (éxito por seguimiento en imagen); 2- hemorragia post radiocirugía y 3--daño cerebral (toxicidad) por radiocirugía.



## 6. MÉTODO ESTADÍSTICO

### **Descripción de variables:**

Las variables continuas se describen con la media y desviación típica (variables normales) o con la mediana y recorrido intercuartílico (variables no normales). Las variables categóricas se describen con tablas de frecuencias.

### **Análisis univariante (o bivalente):**

Para analizar asociaciones de cada una de las variables de resultado respecto de todas las variables iniciales se utilizó:

- En el caso de las variables categóricas, el test  $\chi^2$  de Pearson para contrastar la asociación y el Odds Ratio (cociente de probabilidades) para medir la fuerza de la asociación.
- Para la comparación por grupos de las variables continuas, que en nuestro estudio no presentan distribución normal, se utilizaron pruebas no paramétricas (U de Mann Whitney para dos muestras independientes).

En este nivel también se contrastaron las variables iniciales “embolización pre-RCX” y “pérdida del seguimiento en imagen” con el resto de las variables iniciales, para analizar las posibles asociaciones.

### **Análisis multivariante:**

Para analizar qué variables iniciales se relacionan, con independencia de las otras variables, con cada variable resultado, el análisis multivariante se realizó mediante la regresión logística binaria. Se plantearon modelos logísticos multivariantes para las 3 variables resultado: obliteración MAV, hemorragia postRCX y daño neurológico por RCX, así como para la variable “hemorragia espontánea preRCX”.

La estrategia de modelización fue la siguiente: Se parte de un modelo máximo integrado por todas las variables que en el análisis univariante tienen asociación significativa con la variable resultado. Si inicialmente hubiera demasiadas variables (no alcanzamos 10 eventos por cada variable) se reducirían con criterio clínico y teniendo en cuenta las variables con más casos perdidos. A partir de este modelo máximo se utiliza una estrategia de modelización “hacia atrás”, eliminando una a una las variables con P más alta, hasta llegar a un modelo predictivo en que todas las variables mantengan asociación significativa con la variable resultado. Los modelos se compararon con el logaritmo del cociente de verosimilitud.

Para generar y validar modelos se dividió la muestra en dos partes: un grupo de trabajo constituido por el 60% de primeros casos para desarrollar el modelo, y un grupo de validación constituido por el 40% final de la muestra total para validarlo (77).

Como criterio de bondad de ajuste de los modelos finales y para su validación en el grupo de validación, se evaluaron tanto la discriminación como la calibración. La capacidad de discriminación del modelo se determinó con el área bajo la curva ROC que, siguiendo criterios académicos (78), se graduó en cinco niveles:

- 0,90 – 1 = excellent (capacidad de discriminación excelente)
- 0,80-0,90 = good (capacidad de discriminación buena)
- 0,70-0,80 = fair (capacidad de discriminación aceptable)
- 0,60-0,70 = poor (capacidad de discriminación pobre)
- 0,50-0,60 = fail (sin capacidad de discriminación)

Para valorar la calibración del modelo se utilizó la prueba de Hosmer and Lemeshow. El test  $\chi^2$  fue utilizado para comparar los valores esperados con los observados en las tablas derivadas de esta prueba, de manera que en modelos bien calibrados se esperan valores de  $\chi^2 \geq 0,05$ .

Para todas las significaciones estadísticas se utilizó como punto de corte 0,05. Se utilizó el programa de cálculo estadístico SPSS versión 15.0.

#### **Las variables analizadas son:**

- Variables iniciales:
  - Parámetros generales: edad del paciente, sexo del paciente, hemorragia preRCX, embolización preRCX y localización de la malformación.
  - Parámetros angiográficos: nido compacto/disperso, angioarquitectura fistulosa/plexiforme, flujo alto/bajo, velocidad de flujo (tiempo de tránsito de contraste), drenaje venoso superficial/profundo, número de venas de drenaje, ectasia/estenosis venosa y tiempo de persistencia venosa.
  - Parámetros de tratamiento: volumen radiado, dosis de cobertura, dosis máxima, porcentaje de cobertura y número de isocentros.

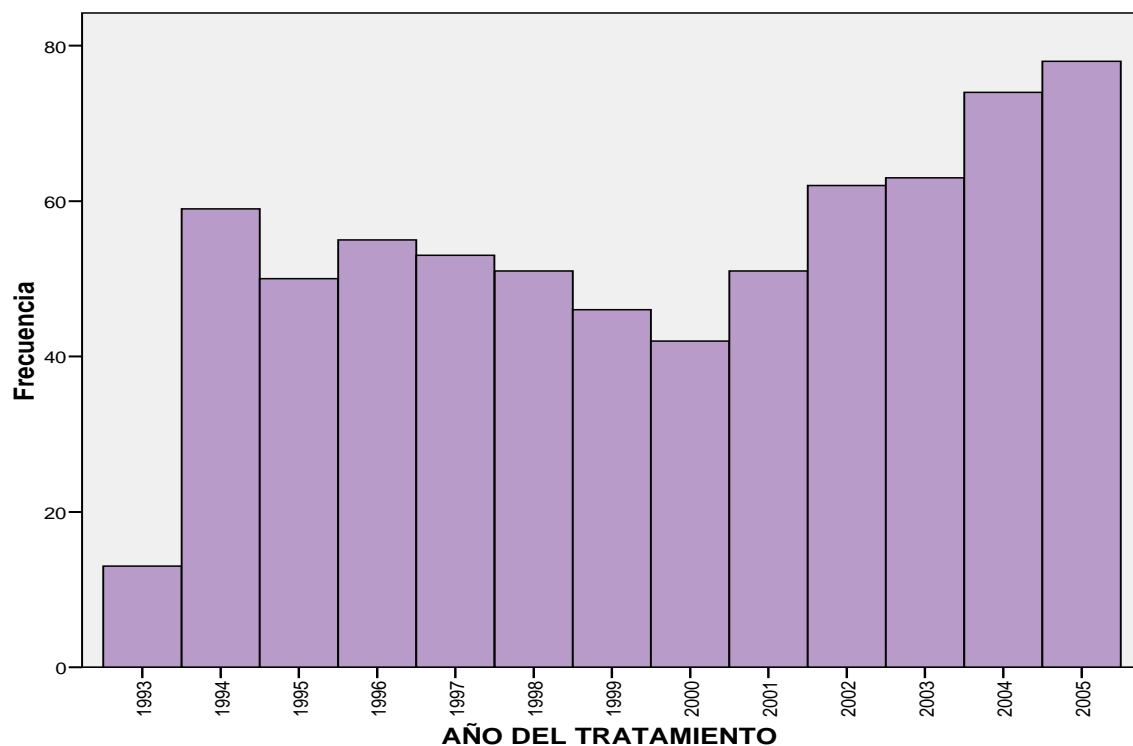
- Variables de resultado:

Se analizaron tres resultados: obliteración de la MAV post-RCX (éxito determinado por imagen), hemorragia post-RCX y daño neurológico por RCX. La variable “hemorragia pretratamiento” fue colocada como variable resultado al ser contrastada con el resto de variables iniciales para analizar asociaciones, y fue considerada como variable inicial para las otras 3 variables resultado.



## RESULTADOS

El número de casos tratados cada año no fue uniforme, con importantes variaciones de un año a otro, dentro de una tendencia general creciente.



# 1. DESCRIPCIÓN ESTADÍSTICA DE LAS VARIABLES

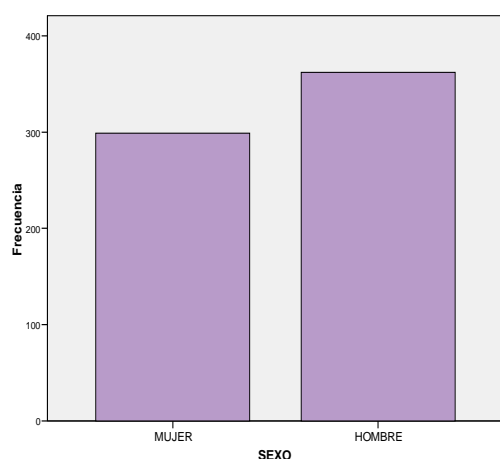
## 1.1. VARIABLES INICIALES

### • *Parámetros generales*

La distribución de los parámetros fue la siguiente:

#### 1. Sexo del paciente

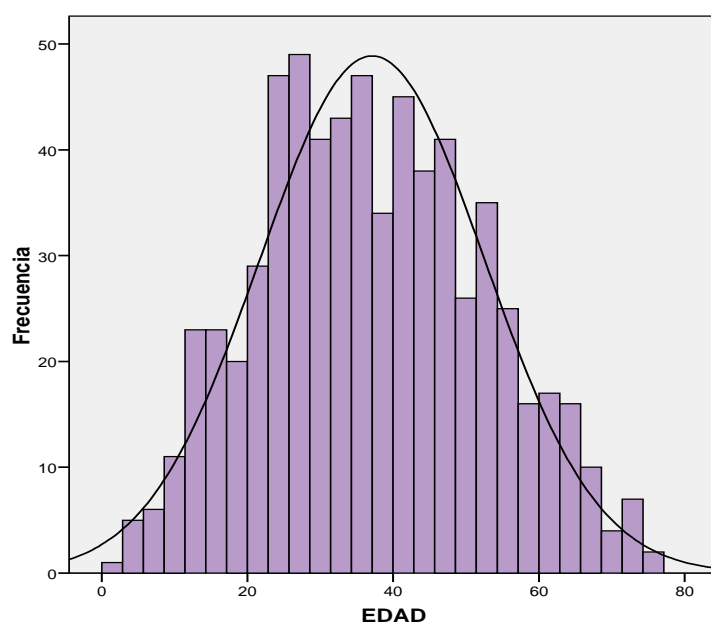
De los 661 pacientes, 362 eran hombres (55%) y 299 mujeres (45%).



	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
MUJER	299	45,2	45,2
HOMBRE	362	54,8	54,8
Total	661	100,0	100,0

#### 2. Edad del paciente

La edad de los pacientes cuando se llevó a cabo la radiocirugía presentó un rango entre 2 y 77 años, con una edad media de 37 años y una desviación típica de 15 años. Cuarenta pacientes tenían menos de 14 años. La edad de la muestra tiene una distribución normal.

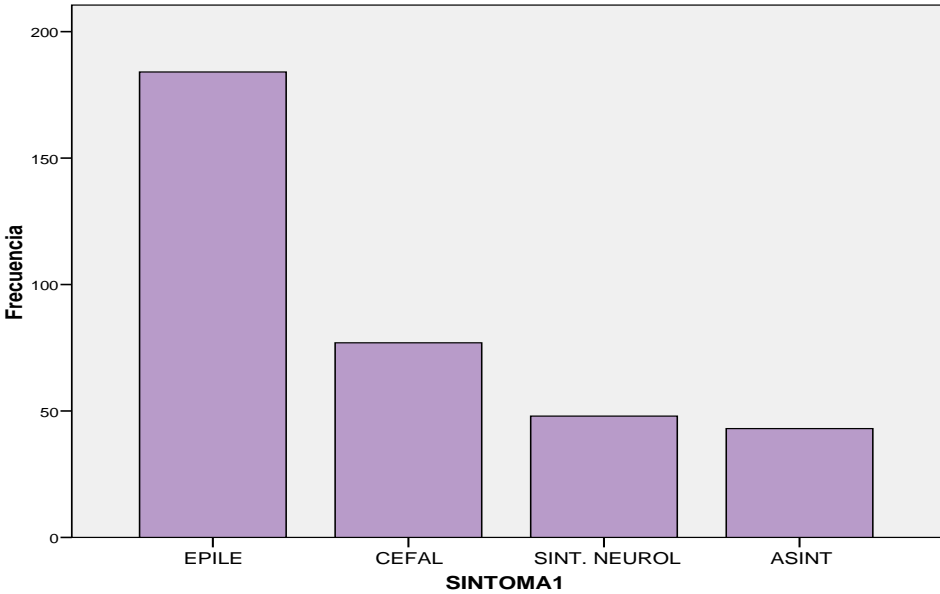


N	Válidos	661
	Perdidos	0
Media		37,12
Mediana		36,00
Desv. típ.		15,416
Mínimo		2
Máximo		77

3. Síntomas de presentación. Hemorragia pretratamiento

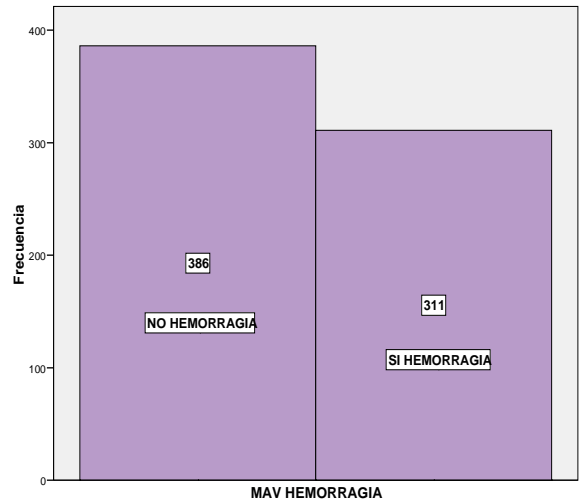
De los 661 pacientes, 302 habían presentado hemorragia intracraneal (45,7%). En el resto de los pacientes, los síntomas de presentación fueron: epilepsia 184 pacientes (27,8%), cefalea (hemicránea o migrañas) 77 pacientes (11,6%), síntomas neurológicos 55 pacientes (8,3%). Cuarenta y tres pacientes eran asintomáticos (6,5 %).

Los síntomas neurológicos, en orden de frecuencia decreciente, fueron: hemiparesia (20 pac), bradipsiquia (10 pac), hipoestesia/parestesias (8 pac), ataxia / dismetría / nistagmus / disartria / inestabilidad (7 pac), vértigos (4 pac), alteración campo visual (4 pac), neuralgia V (3 pac), y otros.



De los 33 pacientes que se volvieron a radiar en nuestro centro durante los años que incluye este estudio, 3 presentaron hemorragia intracraneal entre una y otra radiocirugía. Dos de estas malformaciones ya habían sangrado antes de la primera RCX, la tercera no había sangrado antes.

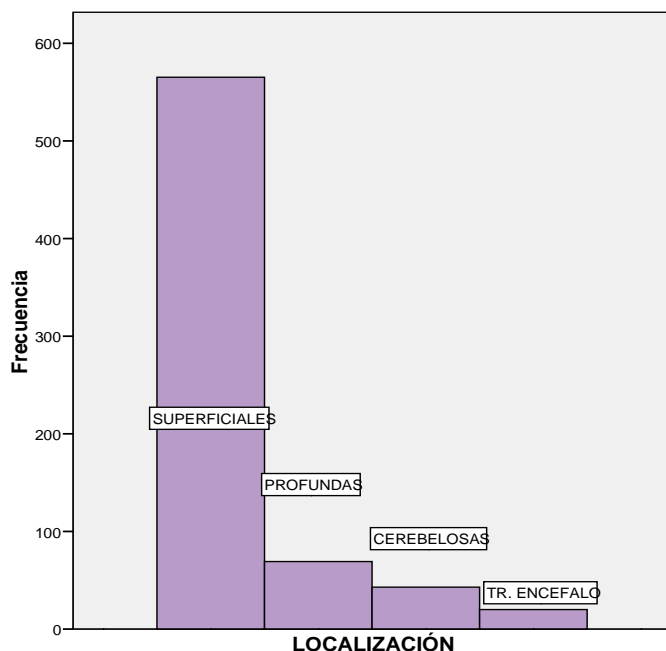
Si consideramos los 697 casos, 311 MAVs habían sangrado antes de la radiocirugía (45%), mientras que 386 (55%) no lo habían hecho.



MAV HEMORRAGIA	Frecuencia	Porcentaje
NO	386	55,4
SI	311	44,6
Total	697	100,0

#### 4. Localización de la malformación

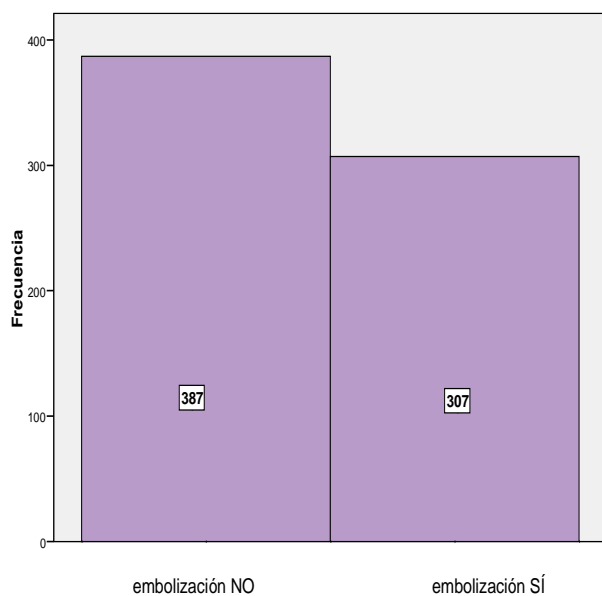
El 91% de las malformaciones eran supratentoriales y el 9% infratentoriales, 81% (565 MAVs) superficiales supratentoriales, 10% (69 MAVs) profundas supratentoriales, 6% (43 MAVs) cerebelosas y 3% (20 MAVs) de tronco del encéfalo.



LOCALIZACIÓN	Frecuencia	Porcentaje
SUPERFICIALES	565	81,1
PROFUNDAS	69	9,9
CEREBELOSAS	43	6,2
TRONCO	20	2,9
Total	697	100,0

#### 5. Embolización pre radiocirugía

Este dato se recogió en 694 de los 697 casos. El 44% de las malformaciones habían sido embolizadas antes de radiarse, frente al 56%, que no lo fueron.



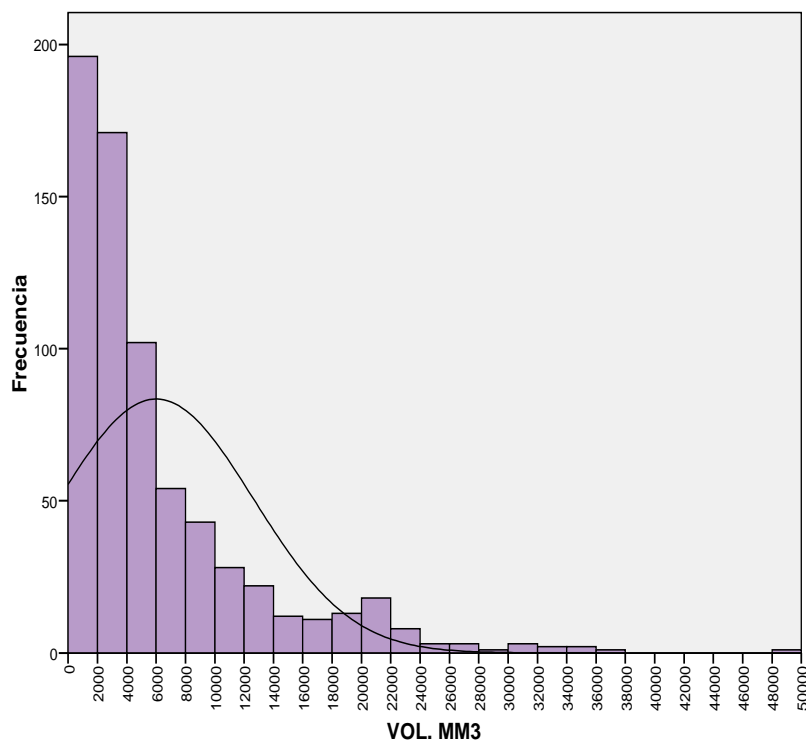
MAV EMBOLIZACIÓN	Frecuencia	%	% válido
NO EMB	387	55,5	55,8
SI EMB	307	44,0	44,2
Total	694	99,6	100,0
Perdidos	3	,4	
Total	697	100,0	

## 6. Volumen de las malformaciones

Se consideró, como volumen de la malformación, el volumen radiado.

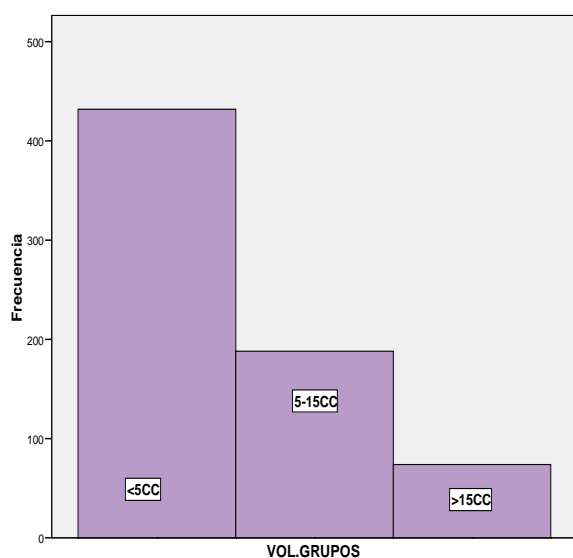
El volumen de las malformaciones osciló entre 0,04cc y 49,1cc. Mediana = 3,65 cc, RIQ (P25 - P75) = 6,1cc. (No es variable normal). Volumen medio = 6 cc, desviación típica = 6,6cc.

N	Válidos	694
	Perdidos	3
Media		6001,46
Mediana		3650,00
Desv. típ.		6634,934
Mínimo		40
Máximo		49100
Percentil	25	1700,00
	50	3650,00
	75	7825,00



El 17% de las malformaciones (118) eran < 1cc (micromalformaciones).

El 62% de las MAVs tenían menos de 5cc de volumen. El 27% entre 5 y 15 cc. El 10,7% (74 MAVs) tenían un volumen superior a 15cc.



VOL.GRUPOS		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	<5CC	432	62,0	62,2
	5-15CC	188	27,0	27,1
	>15CC	74	10,6	10,7
	Total	694	99,6	100,0
Perdido	Sistema	3	,4	
Total		697	100,0	

El 17% de las malformaciones eran < 1cc, el 65% de 1cc a 10cc, y el 18% eran > 10cc.

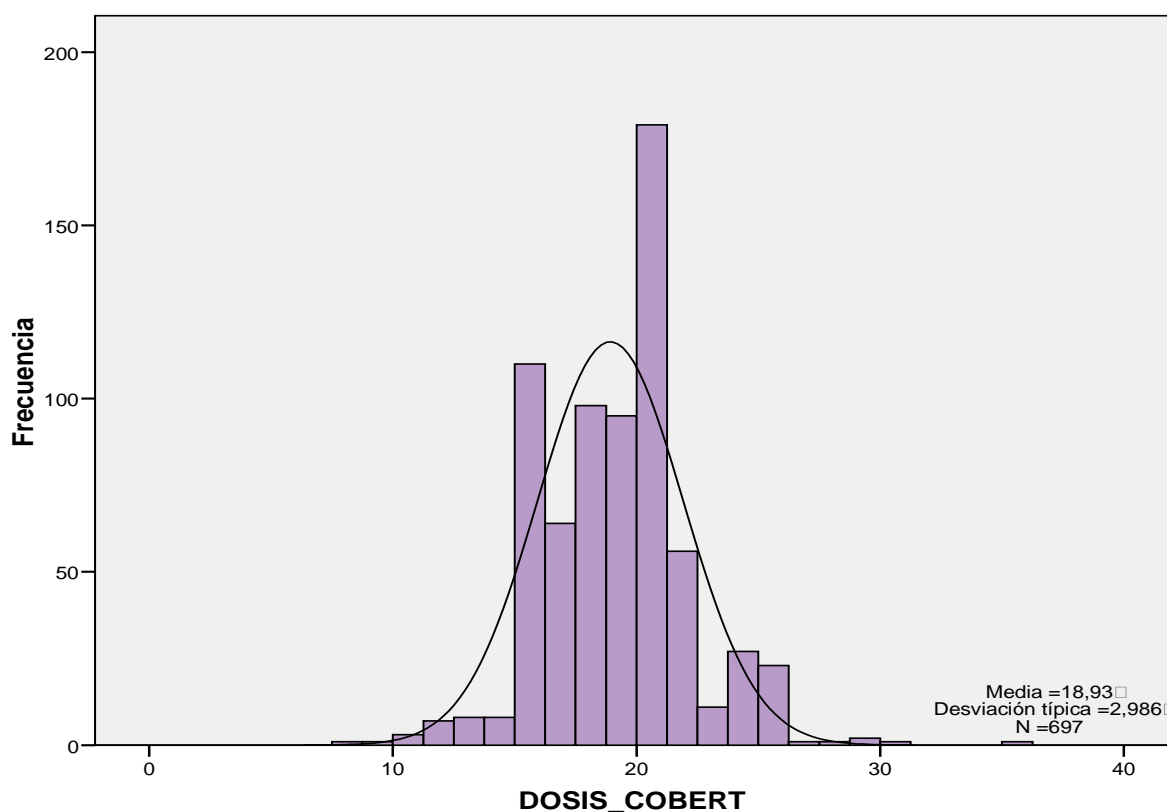


- **Parámetros de tratamiento**

En la **TABLA I: PARÁMETROS DE TRATAMIENTO** se describen los parámetros de tratamiento: dosis de cobertura, dosis máxima, % de cobertura y nº de isocentros. El parámetro “volumen radiado” se describió en el apartado anterior como “volumen de las malformaciones”.

PARÁMETROS TRATAMIENTO		DOSIS COBERT	DOSIS MAX	% COBER	ISOCENTROS
N	Válidos	697	683	697	693
	Perdidos	0	14	0	4
Media		18,93	32,29	59,67	5,20
Mediana		19,00	32,00	60,00	5,00
Desv. típ.		2,986	5,632	10,143	3,708
Mínimo		8	9	40	1
Máximo		36	60	97	20
Percentiles	25	17,00	29,10	55,00	2,00
	50	19,00	32,00	60,00	5,00
	75	20,00	36,00	60,00	8,00
Rango IC		3,00	6,90	5,00	6,00

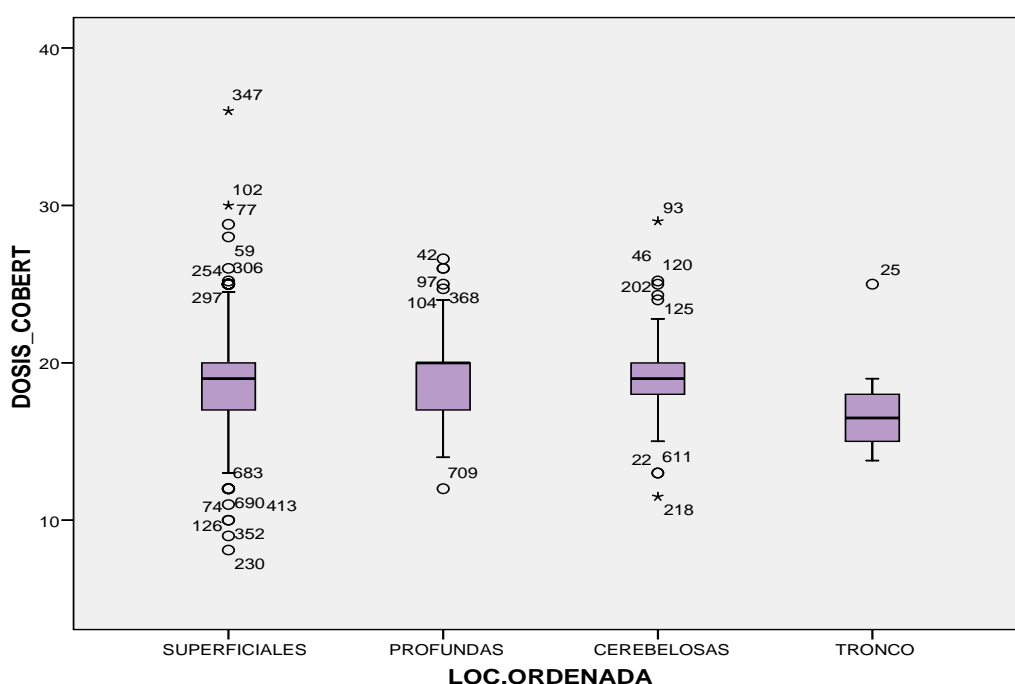
La **dosis de cobertura** media utilizada osciló entre 8Gy y 36Gy. Mediana: 19Gy. RIC 25-75: 3Gy. Media: 18,9 Gy, desviación típica: 2,98 Gy.



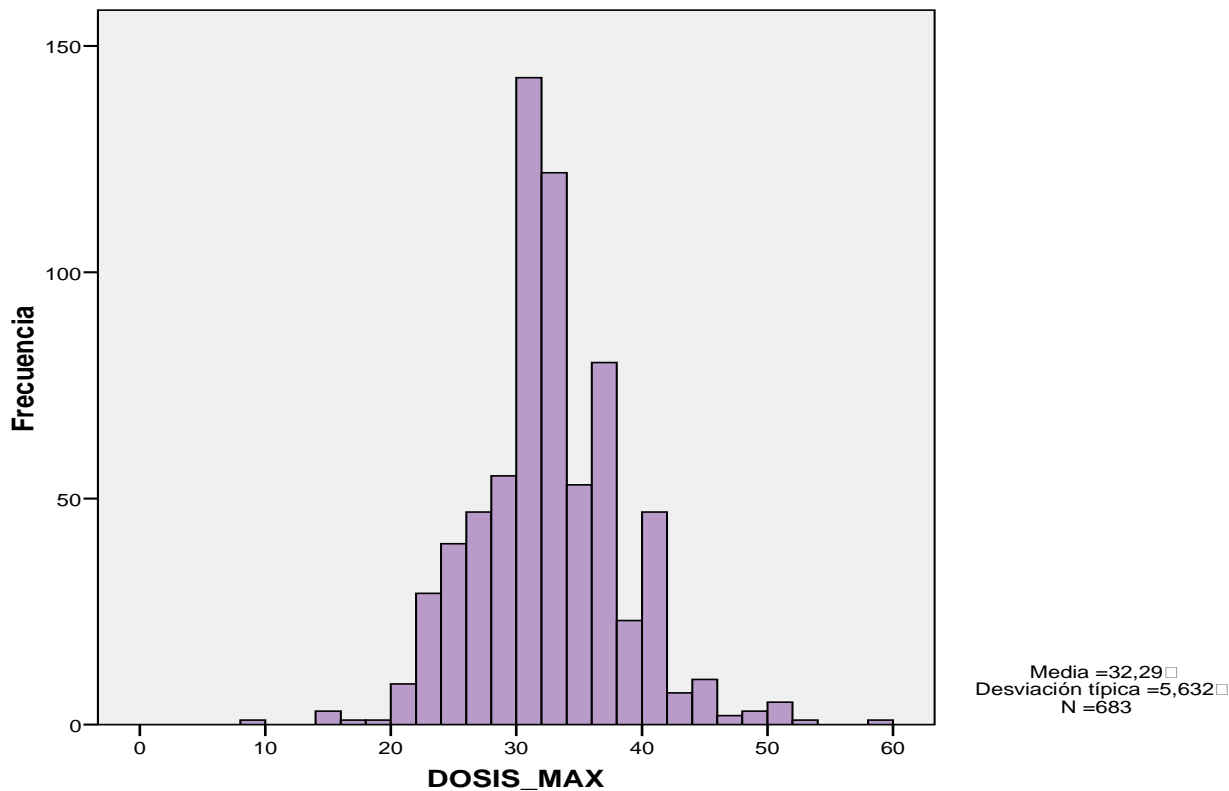
Para las malformaciones de tronco la dosis de cobertura aplicada fue significativamente menor (P 0,001). Media: 16,7Gy, desviación típica 2,5Gy. Mediana: 16,6Gy, RIC (25%-75%): 3Gy.

A continuación se describe la dosis de cobertura aplicada según la localización de la MAV.

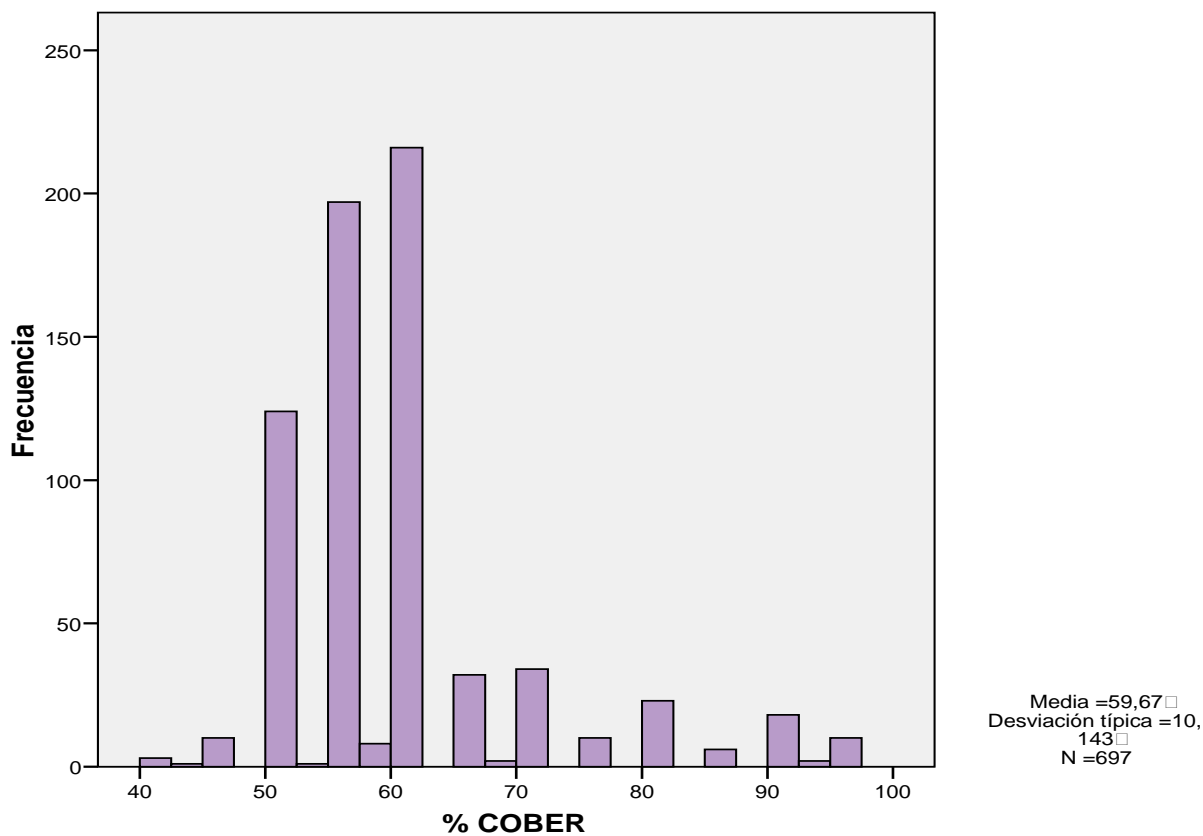
LOCALIZACIÓN / DOSIS COBERTURA		Estadístico	Error típ.
SUPERFICIALES	Media	18,93	,124
	Mediana	19,00	
	Desv. típ.	2,943	
	Mínimo	8	
	Máximo	36	
	Rango	28	
	Amplitud interc.	3	
PROFUNDAS	Media	19,27	,366
	Mediana	20,00	
	Desv. típ.	3,037	
	Mínimo	12	
	Máximo	27	
	Rango	15	
	Amplitud interc.	4	
CEREBELOSAS	Media	19,36	,509
	Mediana	19,00	
	Desv. típ.	3,338	
	Mínimo	12	
	Máximo	29	
	Rango	18	
	Amplitud interc.	2	
TRONCO	Media	16,77	,557
	Mediana	16,50	
	Desv. típ.	2,490	
	Mínimo	14	
	Máximo	25	
	Rango	11	
	Amplitud interc.	3	



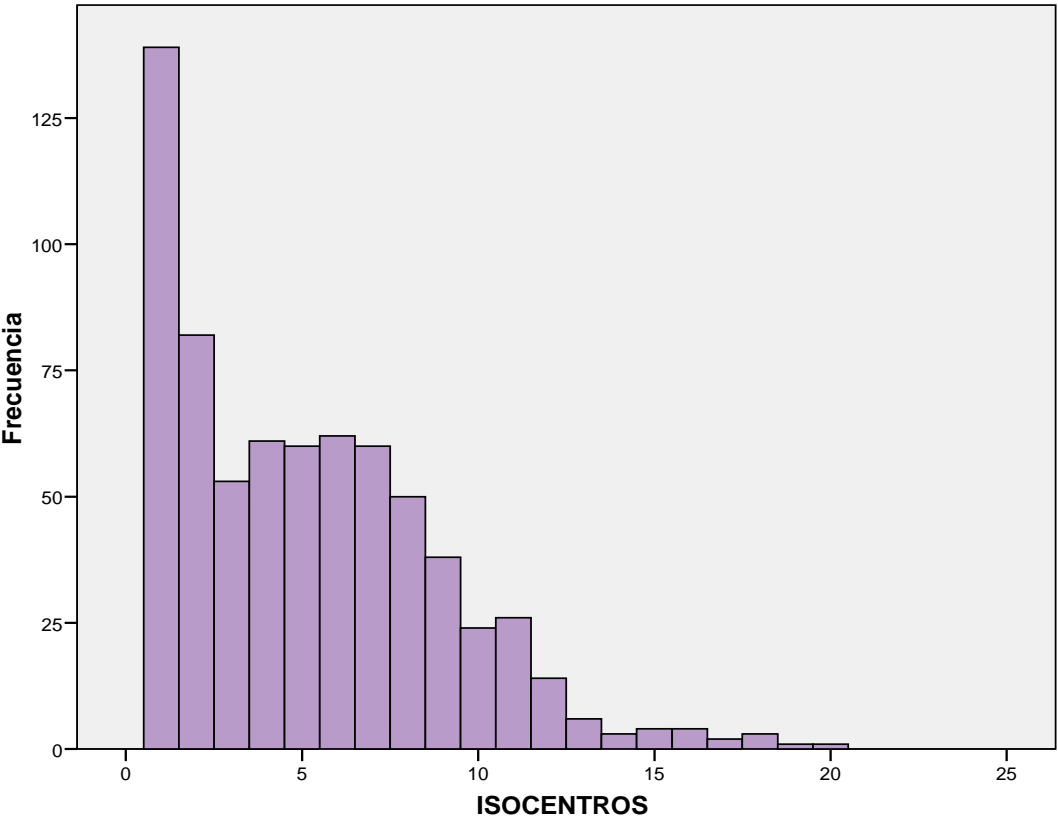
La **dosis máxima** osciló entre 9 y 60 Gy, mediana: 32 Gy, RIC (25%-75%): 6,9 Gy.



El **porcentaje de cobertura** osciló entre el 40 y el 97%, mediana: 60%, RIC (25%-75%): 5%.



El **número de isocentros** osciló entre 1 y 20, mediana: 5, RIC (25%-75%): 6.



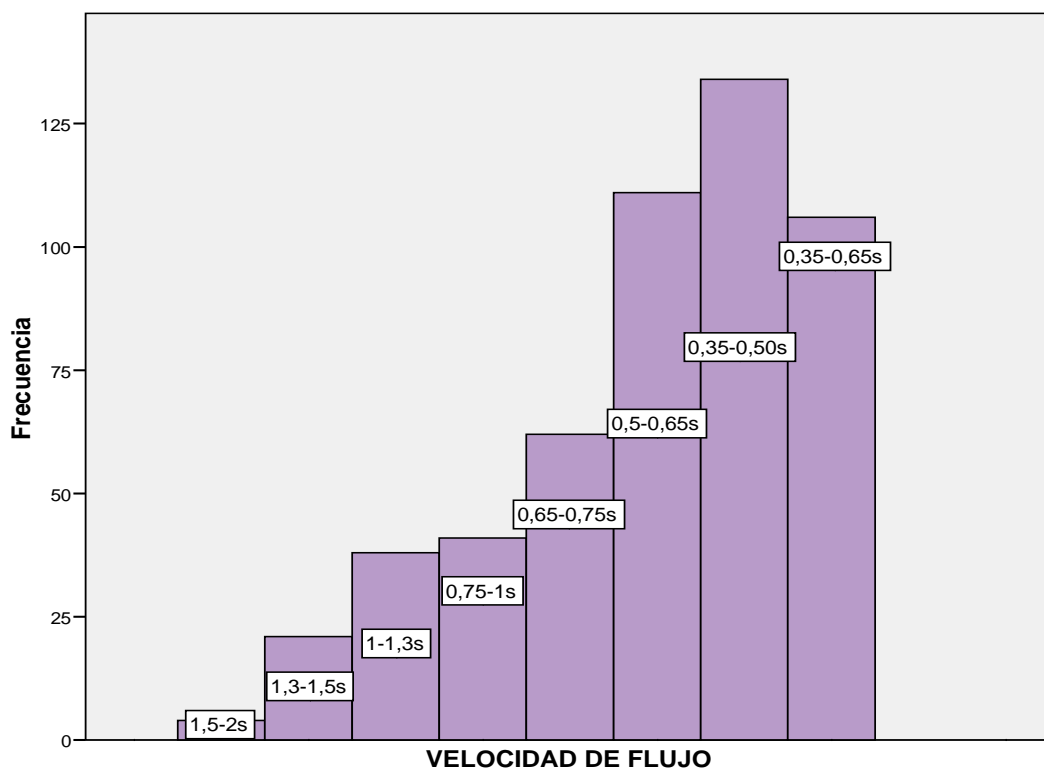
- **Parámetros angiográficos**

### 1. Velocidad de flujo: Tiempo de tránsito del contraste por la malformación

El tiempo de tránsito del contraste por la malformación (velocidad de flujo) se pudo valorar en 518 de las 697 malformaciones (74%), en el resto no había registro temporal en la angiografía.

El 68% de estas MAVs tenían tiempo de tránsito menor o igual a 0,65 segundos (flujo rápido), el 12% tiempo de tránsito superior a 1 segundo (flujo lento) y el 20% restante una velocidad de flujo intermedio entre 0,65s y 1s.

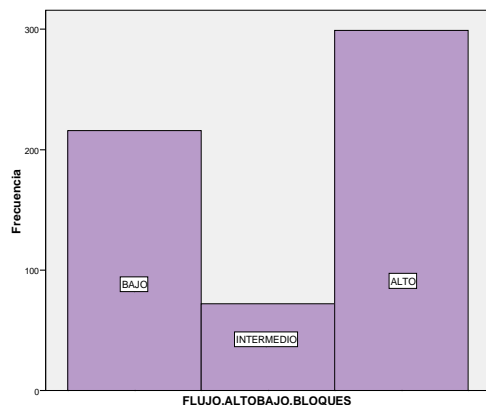
VELOCIDAD DE FLUJO		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1,5-2s	4	,6	,8	,8
	1,3-1,5s	21	3,0	4,1	4,8
	1-1,3s	38	5,5	7,4	12,2
	0,75-1s	41	5,9	7,9	20,1
	0,65-0,75s	62	8,9	12,0	32,1
	0,5-0,65s	111	15,9	21,5	53,6
	0,35-0,50s	134	19,2	25,9	79,5
	< 0,35s	106	15,2	20,5	100,0
Total		517	74,2	100,0	
Perdidos	Sistema	180	25,8		
Total		697	100,0		



## 2. Flujo alto/bajo

Este parámetro se pudo valorar en 587 de los 697 casos (84%).

En el 37% de los casos el flujo se consideró bajo, en el 51% se consideró alto y en el 12% intermedio.



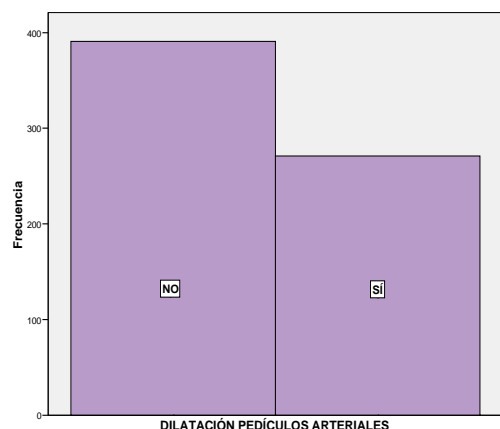
FLUJO ALTO/BAJO		Frecuencia	%	% válido
Válidos	FLUJO BAJO	216	31,0	36,8
	FLUJO INTERMEDIO	72	10,3	12,3
	FLUJO ALTO	299	42,9	50,9
	Total	587	84,2	100,0
Perdidos	Sistema	110	15,8	
	Total	697	100,0	

## 3. Dilatación 2/1 de pedículos arteriales

Se pudieron valorar 663 de las 697 malformaciones (95%). El 57% de las malformaciones no presentaban pedículos arteriales significativamente dilatados, el 41% sí los tenían, y en el 2% era dudoso.

DILATACIÓN 2/1 PEDÍCULO ARTERIAL		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	376	53,9	56,8
	Intermedio	15	2,2	2,3
	SI, PED PRINC RESPEC NORM	23	3,3	3,5
	SI, ENTRE PED. Fístulas en la MAV	63	9,0	9,5
	SI, RESPECT PED NORM	142	20,4	21,4
	Si, entre pedículos de la MAV y/o respecto a los pedículos normales	43	6,2	6,5
	Total	662	95,0	100,0
Perdidos	Sistema	35	5,0	
Total		697	100,0	

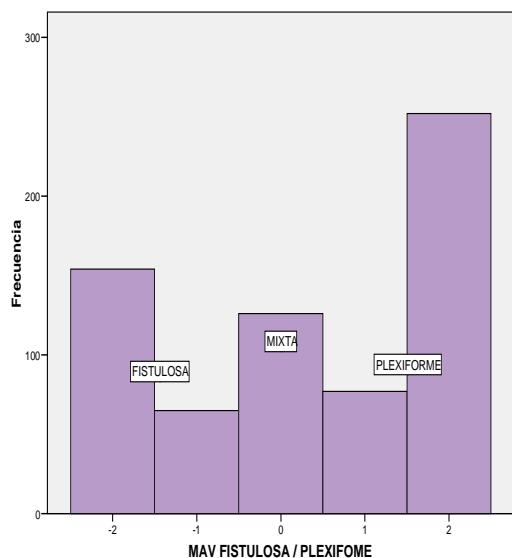
Para la valoración de asociaciones la variable se transformó en: DILATACIÓN DE PEDÍCULOS ARTERIALES SI/NO.



	Frec.	%	% válido
<b>NO DILATACIÓN</b>	391	56,1	59,1
<b>SI DIALTACIÓN . 2/1 (CUALQUIER FORMA)</b>	271	38,9	40,9
Total	662	95,0	100,0
Perdidos	35	5,0	
Total	697	100,0	

#### 4. Angioarquitectura fistulosa o plexiforme

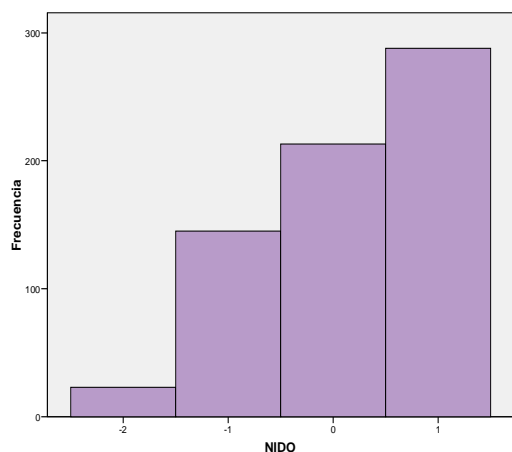
Se valoraron 674 de las 697 MAVs (97%). El 23% de las malformaciones eran fistulosas y el 37% plexiformes. El resto presentaban patrones intermedios, el 19% mixtas, el 10% mixtas predominantemente fistulosas y el 11% mixtas predominantemente plexiformes.



ANGIOARQUITECTURA FISTULOSA/PLEXIFORME		Frec.	%	% válido
Válidos	FISTULOSA	154	22,1	22,8
	FIST>PLEXI	65	9,3	9,6
	MIXTA	126	18,1	18,7
	PLEXI>FIST	77	11,0	11,4
	PLEXIFORM	252	36,2	37,4
	Total	674	96,7	100,0
Perdidos	Sistema	23	3,3	
Total		697	100,0	

#### 5. Nido compacto o disperso

Se valoraron 670 de las 697 malformaciones (96%). El 43% de los nidos eran compactos, el 32% intermedios y el 25% dispersos (dentro de los dispersos, el 3% de los nidos se consideraron fragmentados por embolización).



NIDO COMPACTO / DISPERSO		Frec.	%	% válido
Válidos	-2↔DISPERSO (EMBO)	23	3,3	3,4
	-1↔DIPERSO	145	20,8	21,6
	0↔INTERMEDIO	213	30,5	31,8
	1↔COMPACTO	288	41,4	43,1
	Total	669	96,0	100,0
Perdidos	Sistema	28	4,0	
Total		697	100,0	

Para el análisis de asociaciones la variable se agrupó en: NIDO COMPACTO/NO COMPACTO.

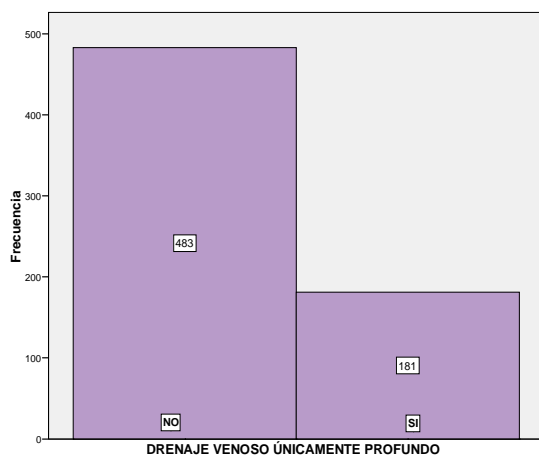
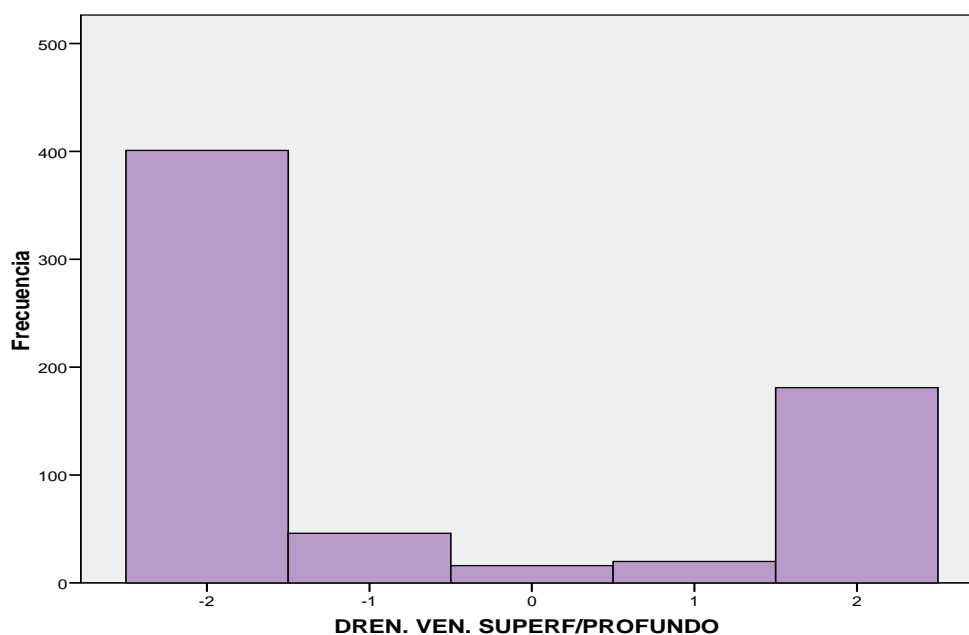
NIDO.COMPACTO.SINO		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	NIDO NO COMPACTO	381	54,7	57,0
	NIDO COMPACTO	288	41,3	43,0
	Total	669	96,0	100,0
Perdidos	Sistema	28	4,0	
Total		697	100,0	

## 6. Drenaje venoso superficial o profundo

Se valoró el drenaje venoso en 664 de los 697 casos (95%).

DRENAJE VENOSOS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
-2 ↔ S: Únicamente drenaje superficial	401	57,5	60,4
-1 ↔ S>P: Mas drenaje superficial que profundo	46	6,6	6,9
0 ↔ Superficial = Profundo	16	2,3	2,4
1 ↔ P>S: Más drenaje profundo que superficial	20	2,9	3,0
2 ↔ P: Únicamente drenaje profundo	181	26	27,3
Total	<b>664</b>	95,3	100,0
Perdidos	<b>33</b>	4,7	
<b>Total</b>	<b>698</b>	100,0	

En el 60% de los casos la malformación tenía drenaje venoso únicamente superficial y en el 27% de los casos, únicamente profundo. El 13% restante tenía drenaje venoso mixto.



DRENAJE VENOSO RESUMEN	Frecuencia	%	% válido
RESTO DRENAJES VENOSOS	483	69,3	72,7
DRENAJE VENOSO ÚNIC. PROFUNDO	181	26,0	27,3
Total	664	95,3	100,0
Perdidos	33	4,7	
Total	697	100,0	

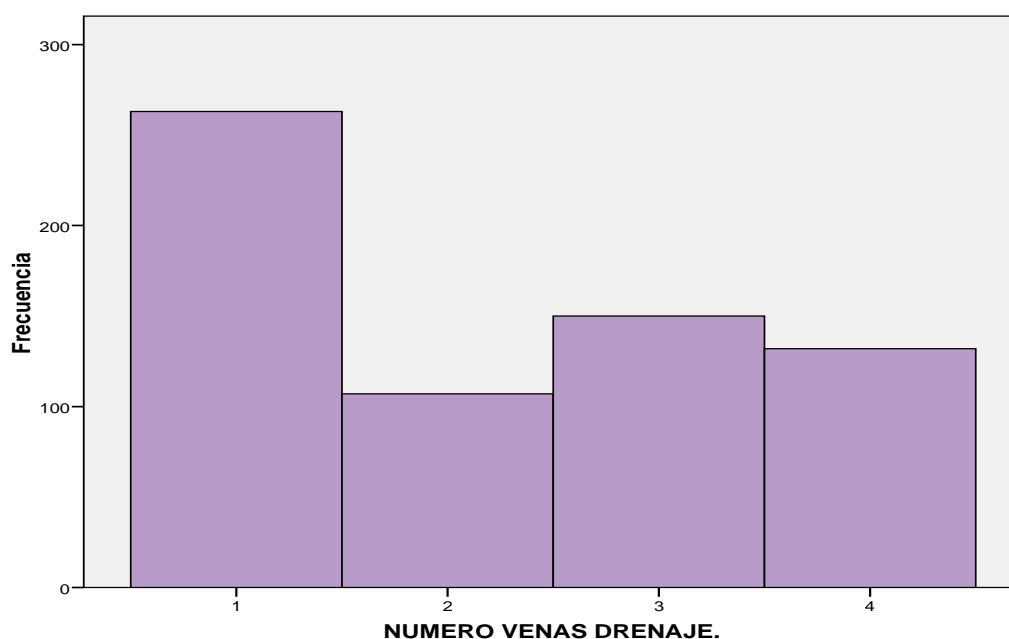


## 7. Número de venas de drenaje

Respecto al número de venas de la malformación se pudieron valorar 652 de los 697 casos, el 94%.

NUMERO VENAS DRENAJE		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	1 ↔ 1 vena de drenaje	263	37,7	40,3
	2 ↔ 2 venas drenaje	107	15,4	16,4
	3 ↔ múltiples venas (>2) pero con 1 muy predominante	150	21,5	23,0
	4 ↔ ≥ 3 venas de drenaje	132	18,9	20,2
	Total	652	93,6	100,0
Perdidos	Sistema	45	6,4	
Total		697	100,0	

El 40% de las malformaciones tenían una sola vena de drenaje. EL 20% tenían 3 o más venas de drenaje. El 40% restante tenía un drenaje venoso intermedio con dos venas de drenaje (17%) o múltiples venas con una de ellas muy predominante (23%).



Para análisis posteriores se consideró la variable: VENA ÚNICA SI/NO.

	Frecuencia	%	% válido
MÁS DE UNA VENA	389	55,8	59,7
UNA SOLA VENA	263	37,7	40,3
Total	652	93,5	100,0
Perdidos	45	6,5	
Total	697	100,0	

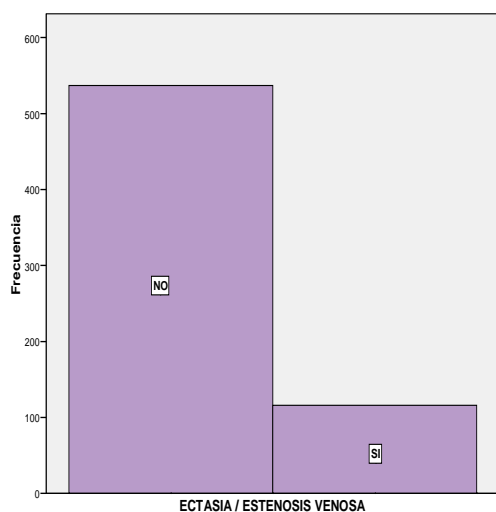
## 8. Ectasia y estenosis venosa

Se pudieron valorar 653 de las 697 malformaciones (94%).

ECTASIA / ESTENOSIS VENOSA		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	➤ 0↔No	523	75,0	80,1
	➤ 1↔DUDOSO	14	2,0	2,1
	➤ 2↔ESTENOSIS >50% y/o OCL SENO	17	2,4	2,6
	➤ 3↔ECTASIA VENOSA 3/1	99	14,2	15,1
	Total	653	93,7	100,0
Perdidos	Sistema	44	6,3	
Total		698	100,0	

El 80% de las MAVs no presentaban ningún tipo de ectasia o estenosis venosa significativa, el 15% presentaban ectasia, el 3% estenosis y el 2% estenosis o ectasias no significativas (leves).

Para el análisis de asociaciones, la variable considerada fue ECTASIA Y/O ESTENOSIS VENOSA: SI/NO.



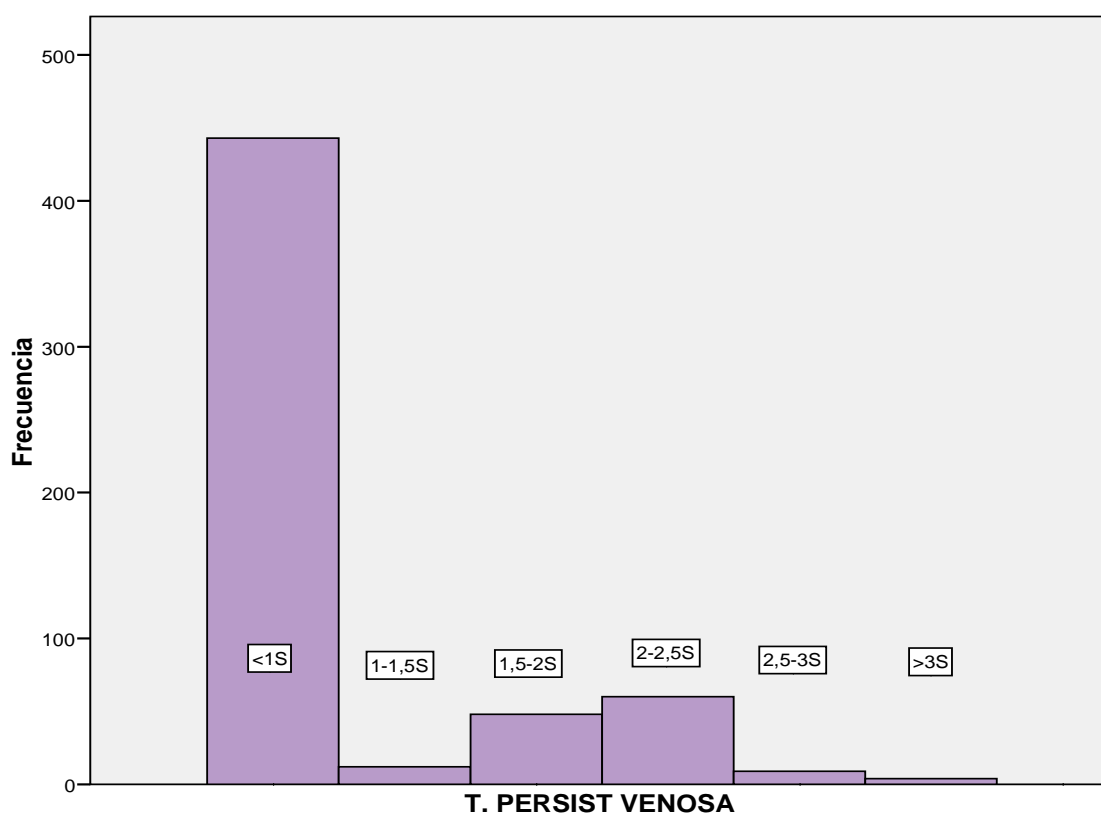
ECTASIA/ESTENOSIS VENOSA RESUMEN	Frec.	%	% válido
NO ECT/EST O DUDOSA	537	77,0	82,2
ECTASIA3/1, ESTENOSIS50%	116	16,6	17,8
Total	653	93,7	100,0
Perdidos	44	6,3	
Total	697	100,0	

## 9. Tiempo de persistencia venosa

Con respecto a esta variable se pudieron valorar 576 de los 697 casos (83%).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
➤ No persistencia venosa	443	63,6	76,9
➤ 1-1,5s	12	1,7	2,1
➤ 1,5-2s	48	6,9	8,3
➤ 2-2,5s	60	8,6	10,4
➤ 2,5-3s	9	1,3	1,6
➤ ≥3s	4	,6	,7
Total	576	82,6	100,0
Perdidos	121	17,4	
Total	697	100,0	

El 77% de las malformaciones no presentaban “persistencia venosa”. El 23% restante si tenían persistencia, en distintos grados, en el 2% de MAVs entre 1s y 1,5s, en el 8% de MAVs entre 1,5s y 2s, en el 10% de MAVs entre 2 y 2,5s, en el 2% de MAVs entre 2,5s y 3s, y en el 1% de MAVs las venas mantenían contraste más de 3 segundos.



Para el cálculo multivariante se agruparon los resultados en dos categorías: no persistencia venosa / persistencia venosa > 1 segundo. El 23% de las malformaciones valoradas para este parámetro tenían persistencia venosa mayor de 1 segundo.

## 1.2. VARIABLES DE RESULTADO

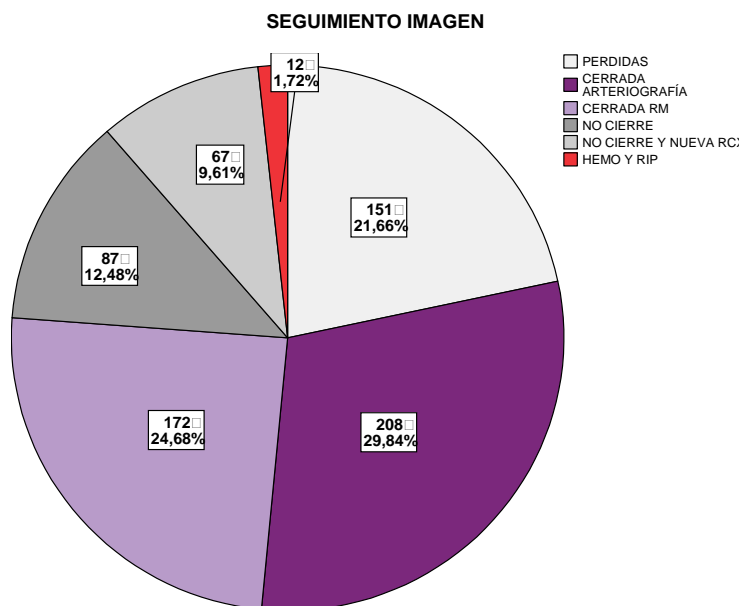
### *Seguimiento imagen*

De las 697 malformaciones tratadas, en 151 no se completó el seguimiento (21,7%), en 380 se confirmó la oclusión de la MAV y en 166 se constató la falta de obliteración.

	Frecuencia	Porcentaje
NO CERRADAS	166	23,8
CERRADAS	380	54,5
PERDIDO	151	21,7
Total	697	100,0

La distribución detallada fue la siguiente:

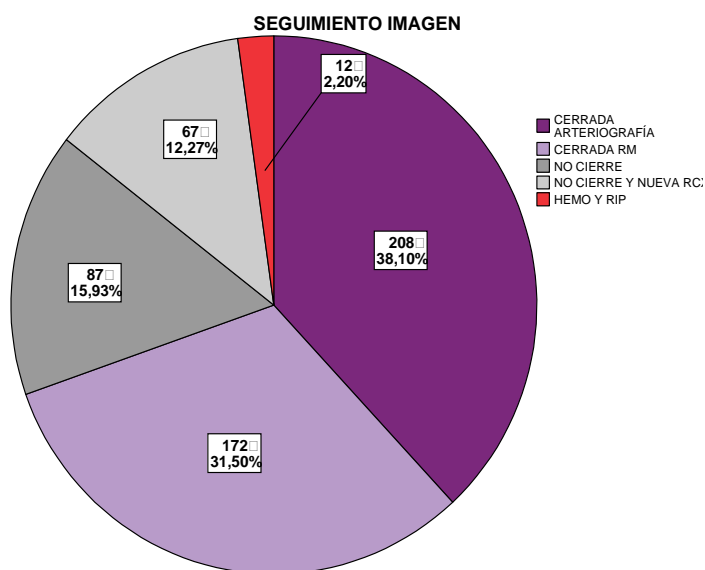
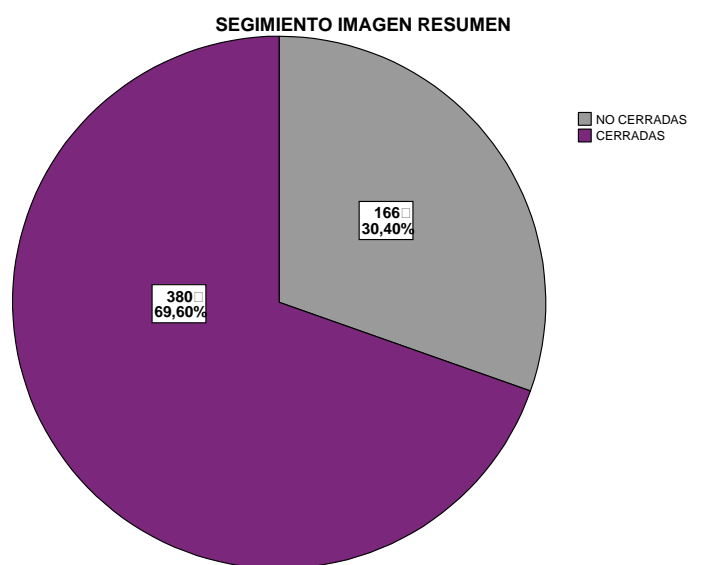
	Frecuencia	Porcentaje
PERDIDAS	151	21,7
CIERRE ARTERIOGRAFÍA	208	29,8
CIERRE RM	172	24,7
NO CIERRE	87	12,5
NO CIERRE Y NUEVA RCX	67	9,6
HEMO Y RIP	12	1,7
Total	697	100,0



- **Tasa de obliteración**

Considerando todos los casos del estudio (697 MAVs), la tasa de oclusión global fue del 69,6% (380/546). En 208 casos el cierre se confirmó con arteriografía (55%) y en 172 casos con resonancia magnética (45%).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	NO OBLITERACIÓN	166	23,8	<b>30,4</b>
	OBLITERACIÓN	380	54,5	<b>69,6</b>
	Total	546	78,3	<b>100,0</b>
Perdidos	Sistema	151	21,7	
Total		697	100,0	



Considerando pacientes en vez de casos, y teniendo en cuenta las primeras radiocirugías de aquellos pacientes con múltiples tratamientos (662 MAVs, 518 con seguimiento), la tasa de obliteración para primera radiocirugía es del 69,3% (359/518).

#### OBLITERACIÓN MAV (1ª RCX)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	NO OBLITERACIÓN	159	24,0	<b>30,7</b>
	SI OBLITERACIÓN	359	54,2	<b>69,3</b>
	Total	518	78,2	100,0
Perdidos	Sistema	144	21,8	
Total		662	100,0	

La tasa de obliteración de los pacientes sometidos a más de una radiocirugía en nuestro centro (35 pacientes, 28 con seguimiento en imagen) asciende al 75%.

#### OBLITERACIÓN MAV. RCX MÚLTIPLE

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
NO OCLUSIÓN	7	20,0	<b>25,0</b>
<b>OCLUSIÓN</b>	21	60,0	<b>75,0</b>
Total	28	80,0	100,0
Perdidos	7	20,0	
Total	35	100,0	

### *Seguimiento clínico*

La situación clínica de los pacientes se registró a los 6-15 años de la radiocirugía, con un seguimiento clínico medio de 11 años.

De las 697 malformaciones tratadas (incluyendo el total de la muestra) , en 119 (17%) no se completó el seguimiento clínico. Se mantuvo seguimiento clínico en los 578 casos restantes, observándose: mejoría o estabilidad clínica postRCX en el 89,3% de los casos, hemorragia post RCX en el 6,1%, empeoramiento clínico atribuible a la RCX en el 3,8% y empeoramiento clínico por falta de oclusión de la MAV en el 0,9% de los casos.

<b>EVOLUCION.CLINICA. MAVs</b>	Frecuencia	Porcentaje
HEMORRAGIA > 4 AÑOS POST RCX	8	1,4
HEMORRAGIA P. LATENCIA RCX	27	4,7
EMPEORAMIENTO CLINICO ATRIBUIBLE A LA RCX	22	3,8
MEJORÍA O ESTABILIDAD CLÍNICA POST RCX	301	52,1
ASINTOMÁTICO SIN TTO POST RCX (>5 AÑOS)	215	37,2
NO CIERRE Y EMPEORAMIENTO CLINICO	5	,9
<b>Total</b>	<b>578</b>	<b>100,0</b>

La evolución clínica tras primera radiocirugía muestra una distribución muy similar:

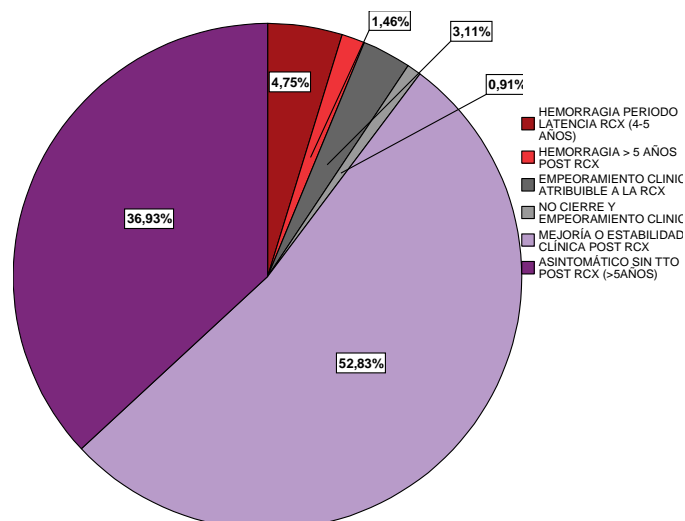
De los 662 pacientes sometidos a una **primera radiocirugía**, 115 (17,4%) se perdieron sin poder completar el seguimiento clínico. Se obtuvo seguimiento clínico de 547 pacientes (82,6%).

De los 547 pacientes con seguimiento clínico tras primera radiocirugía, el 90% (491/547) tuvieron evolución clínica positiva o estable post radiocirugía, mientras que el 10% restante (56/547) tuvieron evolución clínica negativa por hemorragia, daño neurológico atribuible a la radiocirugía o progresión de su sintomatología por no oclusión de la MAV:

EVOLUCIÓN CLÍNICA MAVs 1ª RCX	Frecuencia	Porcentaje
Hemorragia > 4 años post RCX	8	1,5
Hemorragia periodo latencia RCX	26	4,8
Empeoramiento clínico atribuible a la RCX	17	3,1
Mejoría o estabilidad clínica post RCX	289	52,8
Asintomático sin tratamiento, post RCX (>5años)	202	36,9
No cierre y empeoramiento clínico	5	,9
<b>Total</b>	<b>547</b>	<b>100,0</b>

Considerando la evolución clínica post 2ª o 3ª radiocirugía en aquellos pacientes con varios tratamientos en nuestro centro, la distribución es la siguiente:

EVOLUCIÓN CLÍNICA MAVS CONSIDERANDO RCX MÚLTIPLES	Frecuencia	Porcentaje
Hemorragia > 4 años postRCX	7	1,3
Hemorragia periodo latencia RCX	25	4,6
Empeoramiento clínico atribuible a la RCX	22	4,1
Mejoría o estabilidad clínica post RCX	272	50,3
Asintomático sin tto post RCX (>5años)	210	38,8
No cierre y empeoramiento clínico	5	,9
<b>Total</b>	<b>541</b>	<b>100,0</b>



### • Hemorragia post radiocirugía

En 35 casos se produjo hemorragia postRCX, siendo la tasa global de hemorragia postRCX del 6,1%. Las hemorragias correspondieron a 34 MAVs, porque una de ellas sangró tras la primera y tras la segunda RCX. Veintisiete hemorragias se produjeron en los 4 años siguientes a la radiocirugía (4,7%), mientras que las otras 8 se produjeron más allá del periodo de latencia de la radiocirugía.

La tasa de hemorragia en los 4 años posteriores a la radiocirugía fue de 1,2% /paciente/año. La distribución de hemorragias por años post radiocirugía fue la siguiente:

	12 MESES	12-24 MESES	24-36 MESES	36-48 MESES
Hemorragias por año (N/%)	12/ 2% (5 mueren)	10/1,7% (6 mueren)	3/0,5% (1 muere)	2/0,3%

Doce pacientes murieron a causa de la hemorragia, siendo la mortalidad global por hemorragia post radiocirugía del 1,7%, y del 1% anual en los primeros dos años. Los doce pacientes que murieron como consecuencia de la hemorragia sangraron en el periodo de latencia de la radiocirugía.

Considerando el seguimiento medio de la serie (11 años) la tasa global de hemorragia post radiocirugía en nuestros pacientes fue de 0,5% / paciente / año.

### • Toxicidad ó daño neurológico post radiocirugía

22 pacientes tuvieron mala evolución clínica post radiocirugía atribuible a daño cerebral producido por la misma. La tasa general de daño neurológico postRCX de la muestra fue de 3,8% (22 de 578 casos seguidos). La tasa para un primer tratamiento fue del 3,1%. El riesgo acumulativo de morbilidad de nuestra serie, teniendo en cuenta la evolución clínica tras el 2º ó 3º tratamiento en aquellos pacientes con más de una radiocirugía fue del 4,1%.

Diecisiete pacientes presentaron sintomatología neurológica tras una primera RCX (aparecen en la tabla de evolución clínica MAVs 1ª RCX, y 5 tras una segunda RCX. Así la tasa de daño neurológico tras primera RCX fue del 3,1%, y tras RCX múltiple del 16,1% (ver más adelante evolución clínica en RCX múltiple).

Dentro de los 22 pacientes con daño neurológico postRCX, 4 no tuvieron seguimiento de imagen y 18 sí lo tuvieron. En estos 18 pacientes se confirmó la oclusión de la MAV, siendo la tasa de oclusión de la MAV en los pacientes con daño cerebral atribuible a la radiocirugía del 100%.

En la siguiente tabla se enumeran los casos de daño cerebral atribuible a la RCX, especificándose el tiempo que transcurrió desde la radiocirugía hasta el inicio de la clínica y la sintomatología desarrollada; así como el tiempo que transcurrió desde la radiocirugía a la confirmación de la oclusión y la prueba de imagen utilizada. También se describen los hallazgos de RM en los casos en que se dispuso de esta prueba.



**TABLA II: TOXICIDAD O DAÑO NEUROLÓGICO POSTRCX**

Localización MAV	Vol MAV (mm3)	Tiempo oclusión	Imagen oclusión	Tiempo inicio clínica	Sintomatología	Hallazgos RM
FRON - DER	4700	9a	A	6m	Aumento déficit motor MII	¿?
OCC - IZQ	5700	4a	RM-ARM	A 9a	Déficit visual y motor hasta coma	Extenso edema → AP radionecrosis
HEC - IZQ	2200	1,5 a	A	meses	Agravamiento pares IX y V	¿?
PARI - IZQ	11100	No		meses	Déficit motor MSD	¿?
FRON - IZQ	11800	1,7a	RM-ARM	1 año	Déficit sensitivo MSD + desviación marcha	Edema y oclusión MAV
MESEN - DER	400	5a	A	7 meses	Déficit motor extrem. izdas + III par der	Edema y oclusión MAV
TEMPO- IZQ	9200	2a	RM-ARM	2 años	Déficit visual	Infarto occip + oclusión MAV
FRONT - IZQ	27500	3a	RM-ARM	8 meses	Hemiparesia y afasia → recuperación parcial	Edema
TEMP - IZQ	1300	1,3a	A	???	Epilepsia	Gliososis
FRONT - IZQ	5600	No		???	Hemiparesia derecha + afasia	¿?
OCC - IZQ	12400	5,5a		3-4 años	Epilepsia	Gliososis
FRONT - DER	12800	3a	?	> 4 años	Déficit motor y sensitivo MSD + disfasia	Gliososis
FRON - IZQ	2700	3a	A	> 4 años	Epilepsia y déficit visual ¿n. óptico?	Gliososis
FRON - DER	600	7a	RM-ARM	???	Déficit visual	¿?
FRON - DER	4100	No	RM-ARM	2 años	Cefaleas y déficit motor MSI	Edema y tromb. vena
FRON - IZQ	5500	3,2a	RM-ARM	???	Epilepsia	Quiste y gliosis
TEMP - IZQ	5500	7a	RM-ARM	> 4 años	Epilepsia	Oclusión MAV
OCC - IZQ	2900	2a	RM-ARM	1 año	Déficit motor MMII	¿?
PARI - IZQ	20200	3a	RM-ARM	meses	Agravamiento déficit motor MID	Edema
TEMPO- DER	15800	No		1 año	Hemiparesia izquierda	¿?
CUCAL - DER	700	1-2 a	RM-ARM	6 años	Epilepsia. Extenso edema en RM	Extenso edema
FRON - DER	2200	10 m	A	meses	Pleja MII --> recuperación subtotal en años	Edema y oclusión MAV

FRON= frontal, FRONT=frontotemporal, OCC= occipital, HEC=hemisférica, PARI= parietal, MESEN=mesencefálica, TEMPO=temporal, CUCAL=cuerpo calloso. DER=derecha, IZQ=izquierda.

*Se marcan en malva las casillas con los casos correspondientes a 2ª RCX.*

La siguiente tabla resume el tiempo transcurrido desde la RCX hasta la aparición de la sintomatología.

PERIODO DE TIEMPO ( RCX- INICIO SINTOMATOLOGÍA)	1ª RCX	2ª RCX	TOTAL
≤ 1 AÑO	9	1	10
1-2 AÑOS	2		2
2-3 AÑOS			0
3-4 AÑOS	1		1
≥ 4 AÑOS	4	1	5
DESCONOCIDO	1	3	4

La siguiente tabla resume el tipo de síntomas.

SÍNTOMAS	1ª RCX	2ª RCX	TOTAL
PREDOMINIO FOCALIDAD /DÉFICIT NEUROLÓGICO	11	3	14
PREDOMINIO EPILEPSIA	4	2	6
PARES CRANEALES	1	1	2

Un solo paciente tuvo diagnóstico anatomopatológico de radionecrosis, 14 años post RCX, aunque la clínica comenzó 9 años postRCX.

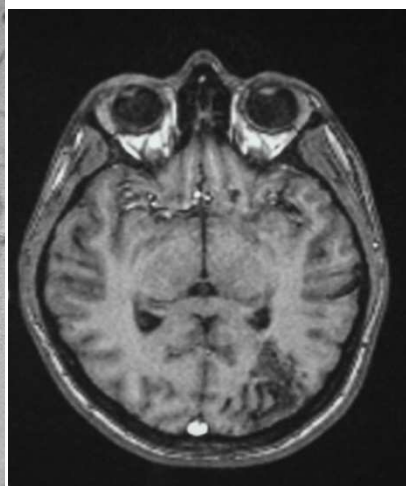
### ***Figura 28: Radionecrosis 14 años post-radiocirugía***

*Paciente mujer de 27 años con MAV occipital izquierda que debuta con crisis consistentes en fosfenos.*

Figura 28a y 28b: Septiembre 1995, arteriografía para RCX (carótida interna izquierda, proyección lateral) y RM (T1), donde se aprecia la malformación localizada en lóbulo occipital izquierdo, irrigada básicamente por el ramo angular de la ACM izquierda y con drenaje venoso superficial hacia el seno longitudinal superior.



**Fig 28a**



**Fig 28b**

Se realiza RCX (sin embolización previa): Volumen 5.7 cc. Dosis máxima 37 Gy. Dosis media 18,5 Gy. Isodosis 50%.

Oclusión de la malformación confirmado con ARM en mayo 1999, y con arteriografía posteriormente.

Evolución clínica postRCX: La paciente se mantiene asintomática sin ningún tipo de tratamiento desde 1999. En 2004, en el 8º mes de su primer embarazo, comienza con cefaleas y crisis. Se realiza cesárea y reinicia tratamiento antiepiléptico. A pesar del tratamiento antiepiléptico y fases de tratamiento esteroideo a altas dosis, hasta 2009 existe agravamiento progresivo de cefaleas, pérdida de visión y posteriormente pérdida de fuerza en MID.

En octubre 2009, CT y RM realizado coincidiendo con uno de los ingresos hospitalarios por agravamiento clínico.

Figura 28c: CT craneal en el que se identifica lesión nodular hiperdensa con extenso edema vasogénico asociado, en la unión córtico subcortical parietal izquierda (localización de la MAV ocluida).

Figura 28d, 28e: RM (TSE T1 + Flair) en la que se observa cómo la lesión nodular realza tras la administración de gadolínico y el edema periférico aparece hiperintenso en la secuencia Flair.

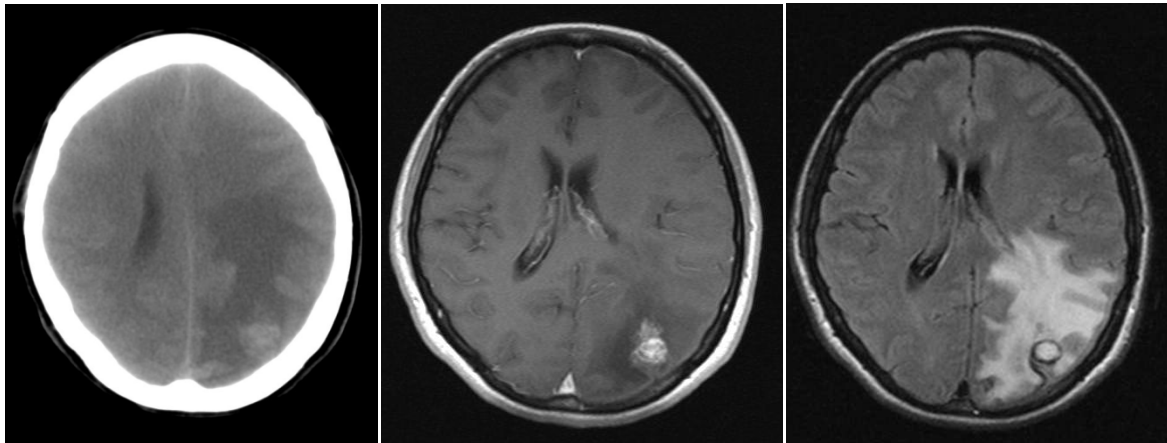


Fig 28d

Fig 28d

Fig 28d

De nuevo se realiza tratamiento con corticoides a altas dosis y en 2010 tratamiento con cámara hiperbárica.

En septiembre 2011 requiere finalmente cirugía urgente por empeoramiento progresivo y edema cerebral masivo. Diagnóstico anatomopatológico: radionecrosis.

\* **Evolucion clínica de las radiocirugías múltiples**

Para aquellos pacientes que se sometieron a varias radiocirugías en nuestro centro (35 pacientes) y que mantuvieron seguimiento clínico (31 pacientes), la tasa de daño neurológico por radiocirugía asciende al 16% (5 casos).

	Frecuencia	Porcentaje
HEMORRAGIA PERIODO LATENCIA RCX (4 AÑOS)	1	3,2
<b>EMPEORAMIENTO CLÍNICO ATRIBUIBLE A LA RCX</b>	<b>5</b>	<b>16,1</b>
MEJORÍA O ESTABILIDAD CLÍNICA POST RCX	12	38,7
ASINTOMÁTICO SIN TTO POST RCX (>5 AÑOS)	13	41,9
Total	31	100,0

Evolución clínica para las radiocirugías múltiples con tratamientos previos en otros centros:

En los pacientes con más de una radiocirugía en cualquier centro (48 pacientes) que mantuvieron seguimiento clínico (44 pacientes), la tasa de daño neurológico por radiocirugía fue del 11,4%.

	Frecuencia	Porcentaje
HEMORRAGIA > 4 AÑOS POST RCX	1	2,3
HEMORRAGIA PERIODO LATENCIA RCX	1	2,3
<b>EMPEORAMIENTO CLINICO ATRIBUIBLE A RCX</b>	<b>5</b>	<b>11,4</b>
MEJORÍA O ESTABILIDAD CLÍNICA POST RCX	18	40,9
ASINTOMÁTICO SIN TTO POST RCX	19	43,2
Total	44	100,0

La tasa de hemorragia post radiocirugía no fue superior a la de la muestra.

### ***Seguimiento clínico respecto seguimiento imagen***

#### **- Falta de seguimiento clínico / falta de seguimiento en imagen**

De los 119 casos que no tuvieron seguimiento clínico, 102 casos (86%) tampoco tuvieron seguimiento en imagen. Los otros 17 casos sí tuvieron seguimiento en imagen hasta confirmar la obliteración o no de la malformación. De estas 17 MAVs, 8 se ocluyeron con radiocirugía y 9 no.

#### **SEGUIMIENTO EN IMAGEN DE LOS CASOS SIN SEGUIMIENTO CLÍNICO**

	Frecuencia	Porcentaje
PERDIDA	102	85,7
NO OCLUSIÓN	8	6,7
OCLUSIÓN	9	7,6
Total	119	100,0

#### **- Falta de seguimiento imagen / falta de seguimiento clínico**

De los 145 casos que no tuvieron seguimiento en imagen, 102 casos (70%) tampoco tuvieron seguimiento clínico. Los otros 43 casos sí tuvieron seguimiento clínico y su evolución fue la siguiente:

#### **EVOLUCIÓN CLÍNICA DE CASOS SIN SEGUIMIENTO DE IMAGEN**

SIN PÉRDIDAS SEGUIMIENTO CLÍNICO	Frecuencia	Porcentaje
HEMORRAGIA PERIODO LATENCIA RCX	4	<b>9,3</b>
EMPEORAMIENTO CLINICO ATRIBUIBLE A LA RCX	4	<b>9,3</b>
MEJORÍA O ESTABILIDAD CLÍNICA POST RCX	19	44,2
ASINTOMÁTICO SIN TTO POST RCX (>5AÑOS)	15	34,9
NO CIERRE Y EMPEORAMIENTO CLINICO	1	2,3
Total	43	100,0

La tasa de hemorragia post radiocirugía en estos pacientes es del 9,3%, frente a la tasa global de hemorragia post radiocirugía 4,7%.

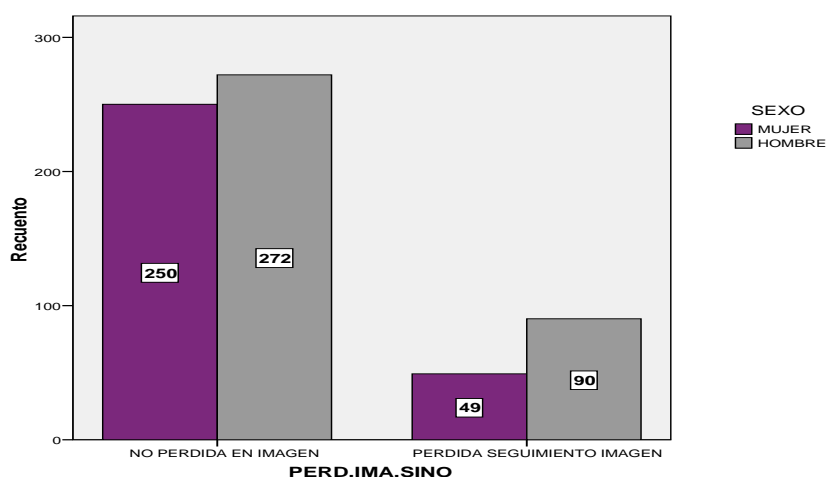
## 2. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE

Para aquellos parámetros angiográficos que se ven muy condicionados por el tamaño de la MAV (velocidad de flujo; flujo alto/bajo; dilatación de pedículos arteriales; nido compacto / disperso, y angioarquitectura fistulosa o plexiforme) el análisis univariante se realizó doblemente, incluyendo y excluyendo las MAVs de volumen < 1000mm<sup>3</sup>, especificándose en cada epígrafe el resultado de ambos cálculos si fueran diferentes.

### 2.1. PACIENTES SIN SEGUIMIENTO EN IMAGEN

Se encontró asociación significativa de la pérdida en el seguimiento de imagen con:

- Sexo masculino del paciente: El 65% de estos pacientes eran hombres (frente a un porcentaje de hombres de un 51% en los casos que no se perdieron) y el 35% mujeres.  $P = 0,007$ , (OR = 1,688, IC 95%:1,151- 2,475).



- Localización profunda de la malformación: entre las MAVs sin seguimiento en imagen el 16% eran profundas supratentoriales mientras que entre las MAVs con seguimiento en imagen el 8% tenían esta localización.  $P = 0,007$ . OR = 2,100, IC al 95%: 1,218- 3,618.
- Drenaje venoso profundo: el 37% de las MAVs sin seguimiento en imagen tenían drenaje venoso exclusivamente profundo, frente al 25% en el grupo de MAVs con seguimiento de imagen.  $P = 0,025$ . OR = 1,603, IC al 95%:1,060-2,424.
- Presentación con hemorragia: el 52% de las MAVs perdidas en el seguimiento en imagen, frente al 43% de las no perdidas habían sangrado antes de la radiocirugía.  $P = 0,012$ . OR = 1,608, IC al 95%: 1,109-2,331.

El **análisis multivariante** mantiene como predictores independientes el sexo masculino, la hemorragia pre radiocirugía y la localización profunda de la MAV.

## 2.2. MAVS EMBOLIZADAS

En el análisis univariante la embolización de la MAV presentó asociación significativa con:

- Menor velocidad de flujo (mayor tiempo de tránsito):  $P=0,039$
- Flujo bajo:  $P=0,004$
- Nido no compacto:  $P=1,86e-010$ , OR:0,353 (IC 95%:0,256-0,489)
- Mayor volumen de la MAV (radiado):  $P=1,1063e-010$

No hubo asociación con la angioarquitectura fistulosa o plexiforme, ni con la dilatación de los pedículos arteriales.

VELOCIDAD DE FLUJO		1,5-2s	1,3-1,5s	1-1,3s	0,75-1s	0,65-0,75s	0,5-0,65s	0,35-0,50s	< 0,35s	Total
NO EMBOL.	Recuento	3	10	14	20	30	60	73	72	282
	%	1,1%	3,5%	5,0%	7,1%	10,6%	21,3%	25,9%	25,5%	100,0%
SI EMBOL.	Recuento	1	11	24	21	31	50	60	34	232
	%	,4%	4,7%	10,3%	9,1%	13,4%	21,6%	25,9%	14,7%	100,0%
Total	Recuento	4	21	38	41	61	110	133	106	514
	%	,8%	4,1%	7,4%	8,0%	11,9%	21,4%	25,9%	20,6%	100,0%

FLUJO ALTO/BAJO		MUY BAJO	BAJO	ALTO/BAJO	ALTO	MUY ALTO	Total
NO EMBOL.	Recuento	95	15	5	22	182	319
	%	29,8%	4,7%	1,6%	6,9%	57,1%	100,0%
SI EMBOL.	Recuento	119	13	2	14	117	265
	%	44,9%	4,9%	,8%	5,3%	44,2%	100,0%
Total	Recuento	214	28	7	36	299	584
	%	36,6%	4,8%	1,2%	6,2%	51,2%	100,0%

NIDO		NO COMPACTO		COMPACTO	Total
NO EMBOLIZACIÓN	Recuento	173		201	374
	%	46,3%		53,7%	100,0%
SI EMBOLIZACIÓN	Recuento	207		85	292
	%	70,9%		29,1%	100,0%
Total	Recuento	380		286	666
	%	57,1%		42,9%	100,0%

MAV EMBOLIZACIÓN				Estadístico	Error típ.
VOL	NO EMBOLIZACIÓN	Media	Límite inferior	4803,91	297,426
		Intervalo de confianza para la media al 95%		4219,12	
		Mediana	Límite superior	5388,69	
		Desv. típ.		2900,00	
		Mínimo		5843,496	
		Máximo		40	
	SI EMBOLIZACIÓN	Amplitud	Límite inferior	36400	416,132
		Media		4400	
		Intervalo de confianza para la media al 95%		7517,40	
				6698,53	
				8336,26	
		Mediana		5000,00	
		Desv. típ.		7267,437	
		Mínimo	Límite superior	200	
		Máximo		49100	
		Amplitud		7700	

En el **análisis multivariante** permanecieron como parámetros predictores independientes de MAV embolizada:

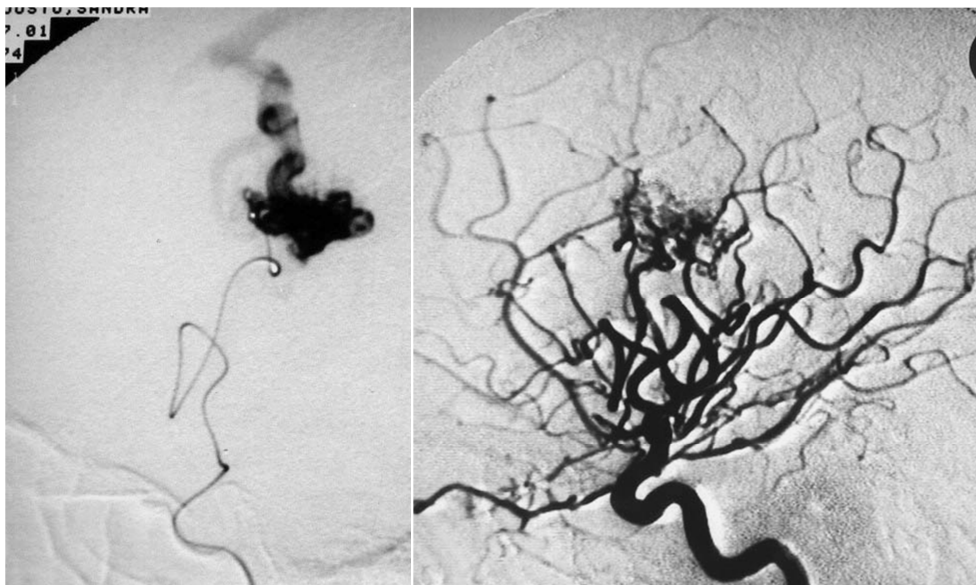
- el nido no compacto:  $\chi^2=1,9e-006$ . OR = 0,399, IC 95%:(0,273-0,582)
- el flujo bajo:  $\chi^2=,016$ . OR = 0,892, IC 95%:(0,813-0,979)
- el volumen elevado:  $\chi^2=,027$

**Figura 29: embolización + radiocirugía.**

*Malformación frontal izquierda. Epilepsia controlada con medicación.*

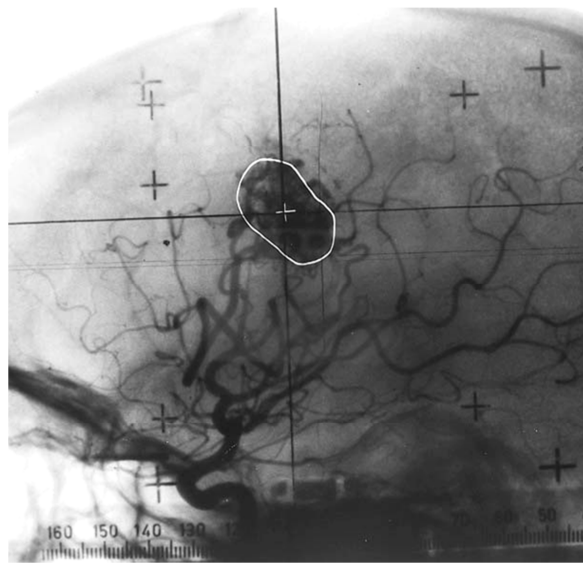


*Embolización pre radiocirugía octubre 1993 y control postembolización.*

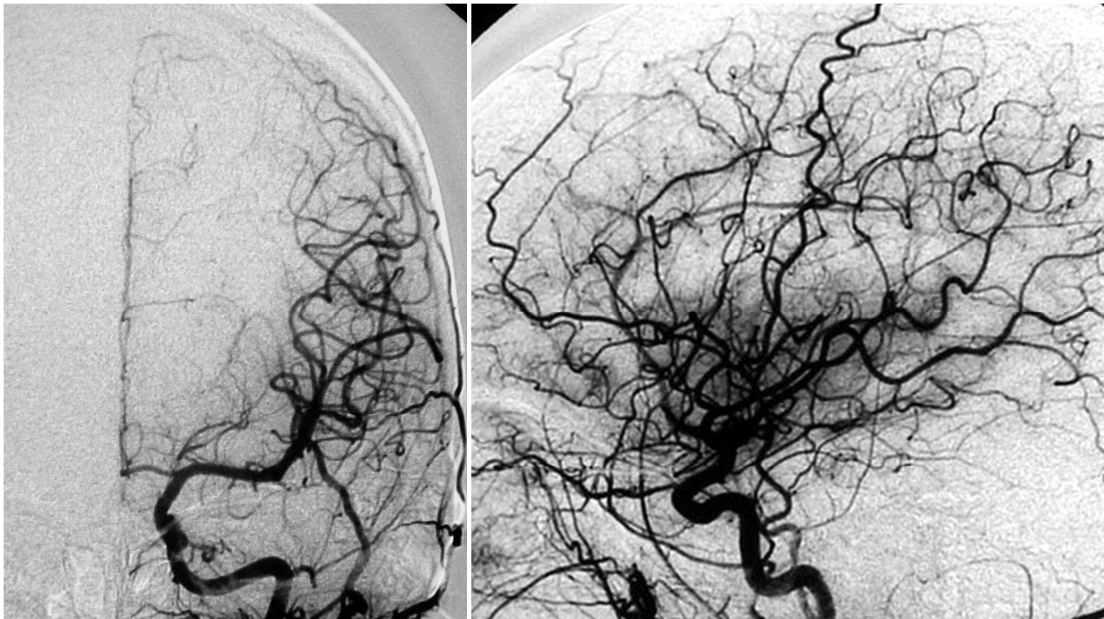




*Radiocirugía enero 1994.*



*Arteriografía de control en junio de 2000: oclusión de la malformación.*



### 2.3. HEMORRAGIA PRE RADIOCIRUGÍA DE LA MAV

El antecedente de hemorragia de la malformación no se relacionó con el sexo ni la edad del paciente. En el **análisis univariante** éste parámetro se asoció de forma significativa con:

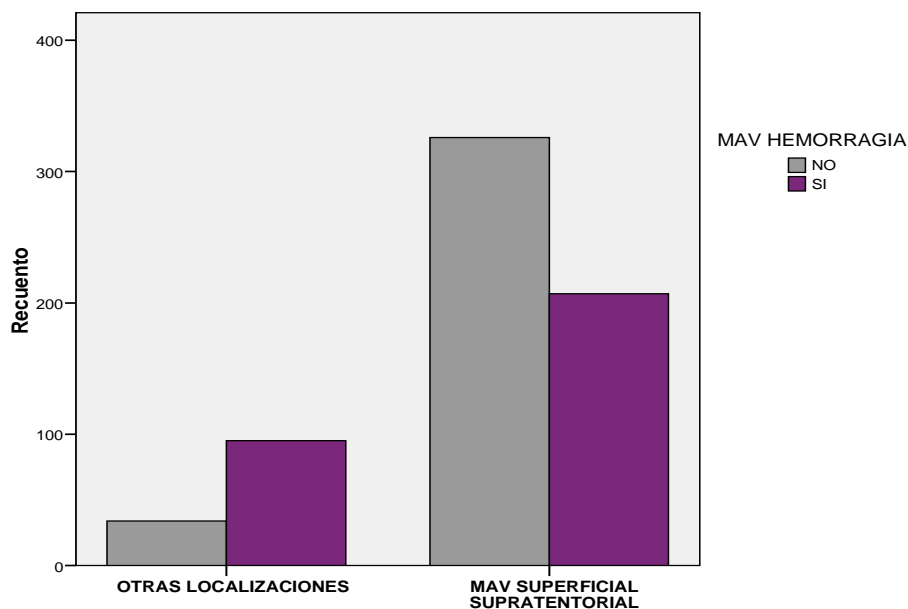
- Localización de la MAV diferente a superficial ( $P=1,06e-012$ ), ya sea:

MAV profunda supratentorial ( $P=2,21e-007$ ). OR=4,266 2, IC 95%: (,374-7,664)

MAV cerebelosa ( $P=0,003$ ). OR= 2,625, IC 95%=( 1,361-5,066)

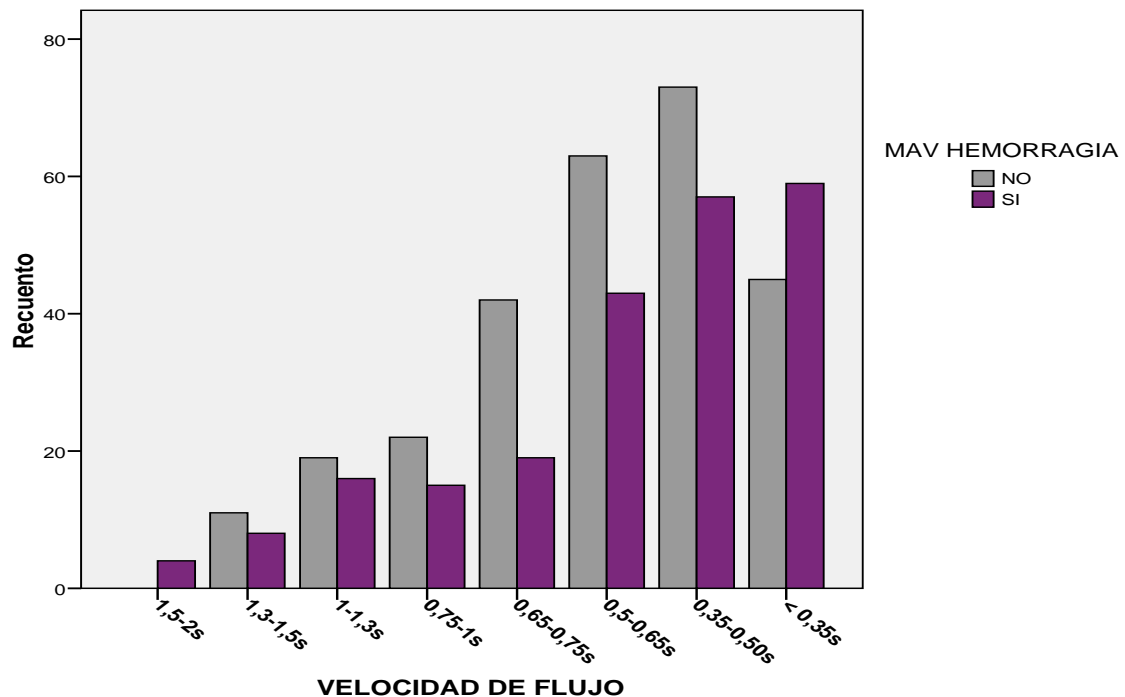
MAV de tronco ( $P=0,0012$ ). OR= 4,979, IC 95%: (1,646-15,0585)

Las MAVs superficiales se presentaron con hemorragia en el 39% de los casos, las cerebelosas en el 67%, las profundas supratentoriales en el 76% y las de tronco en el 80%.

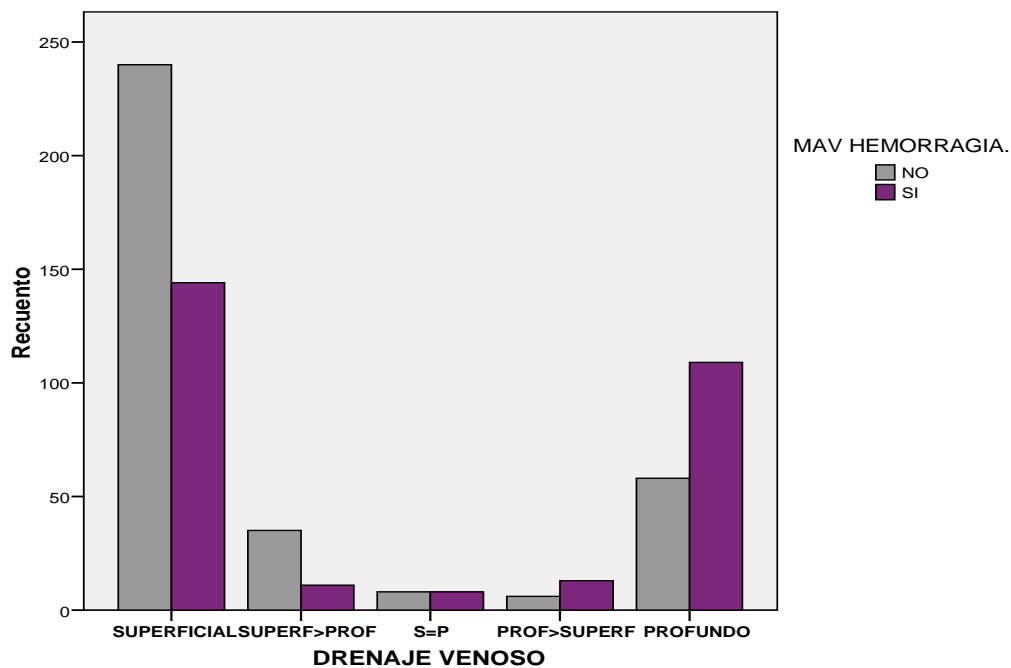


- Angioarquitectura fistulosa: El 61% de las MAVs fistulosas se manifestaron con hemorragia, frente al 34% de las de angioarquitectura mixta y el 48% de la plexiformes. ( $P=4,64e-007$ ).
- No dilatación de pedículos arteriales de la MAV ( $P=5,34e-013$ . OR= ,294, IC 95%: ,210-,413):  
El 57% de las MAVs que no presentaban dilatación 2/1 de sus pedículos nutrientes, o esta era dudosa, habían sangrado, frente al 28 % de las que sí lo presentaban.

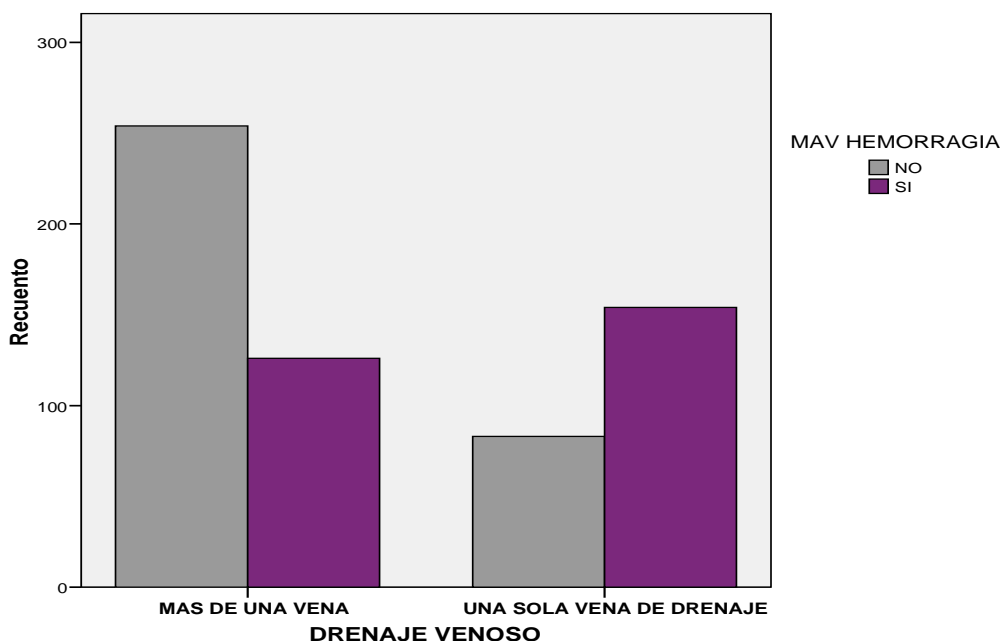
- Velocidades de flujo extremas ( $P=0,020$ ). Las MAVs con tiempo de tránsito  $< 0,35s$  o  $>1s$  presentaban mayor tasa de hemorragia.



- Drenaje venoso profundo ( $P=5,65e-010$ ). Las MAVs con drenaje venoso profundo o predominantemente profundo habían sangrado en el 65% de los casos. El resto en el 38% de los casos. El riesgo de hemorragia para MAVs con drenaje venoso exclusivamente profundo  $\rightarrow$  OR=3,086, IC 95%:2,132-3,086.



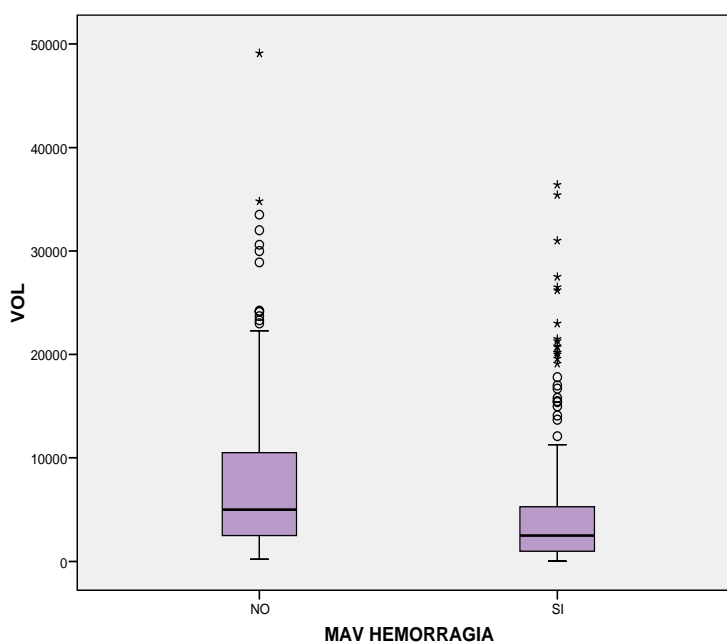
- Drenaje venoso único ( $P=1,14e-014$ ). El 65% de las MAVs que tenían una sola vena de drenaje se manifestaron con hemorragia, frente al 33% de las que tenían más venas. Riesgo de hemorragia para MAVs con una sola vena de drenaje  $\rightarrow$  OR=3,740, IC 95%: (2,657-5,264).



- Volumen de MAV < 1cc ( $P= 4,04e-012$ ). El 76% de las micromalformaciones (volumen <1cc) habían sangrado, frente al 40% de las MAVs > 1cc  $\rightarrow$  OR=4,904, IC 95%: (3,036-7,923).

El volumen medio de las MAVs que no habían sangrado fue de 7,5cc  $\pm$  7cc (mediana 5cc). El de las MAVs que habían sangrado 4,5cc  $\pm$  6cc (mediana 2,5cc).

MAV HEMORRAGIA		Estadístico
NO	Media	7544,21
	Mediana	5000,00
	Desv. típ.	7051,721
	Mínimo	200
	Máximo	49100
SI	Media	4489,03
	Mediana	2500,00
	Desv. típ.	5912,155
	Mínimo	40
	Máximo	36400



En el **análisis multivariante** resultaron factores predictivos independientes:

1. la localización de la malformación distinta a supratentorial superficial (es decir: profunda supratentorial, cerebelosa o tronco cerebral):  $\chi^2=0,001$ ; OR = 0,401, IC 95%:(0,228-0,675)
2. el drenaje venoso únicamente profundo:  $\chi^2=0,026$ ; OR = 1,655, IC 95%:(1,061-2,581)
3. la presencia de vena de drenaje única:  $\chi^2=0,011$ ; OR = 1,723, IC 95%:(1,131-2,625)
4. la angioarquitectura fistulosa:  $\chi^2=0,028$ ; OR = 1,549, IC 95%:(1,047-2,292)
5. la dilatación de los pedículos arteriales que nutren la malformación (interviene negativamente):  $\chi^2=0,001$ ; OR = 0,494, IC 95%:(0,332-0,737).
6. el volumen inferior o igual a 1cc (microMAV):  $\chi^2=0,001$ ; OR = 2,011, IC 95%:(1,146-3,527)

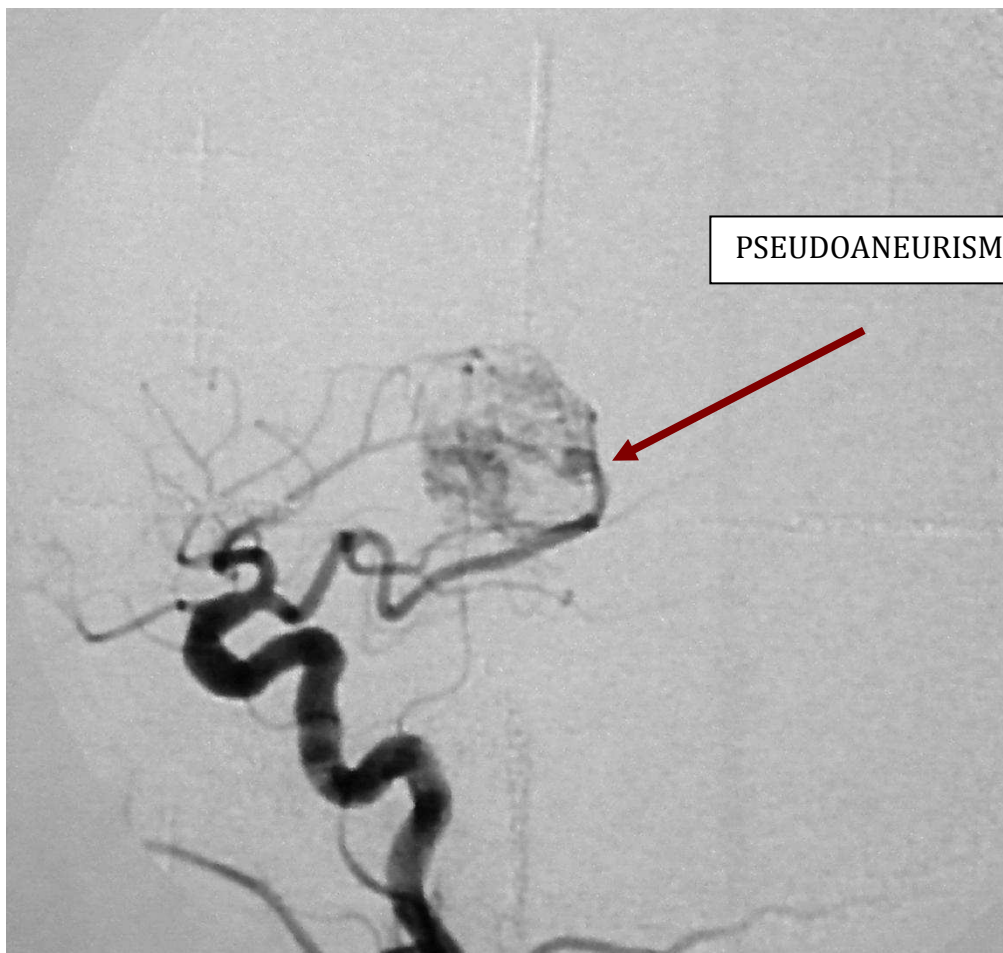
**TABLA III: PARÁMETROS ASOCIADOS CON LA HEMORRAGIA PRE-RCX DE LA MAV.**

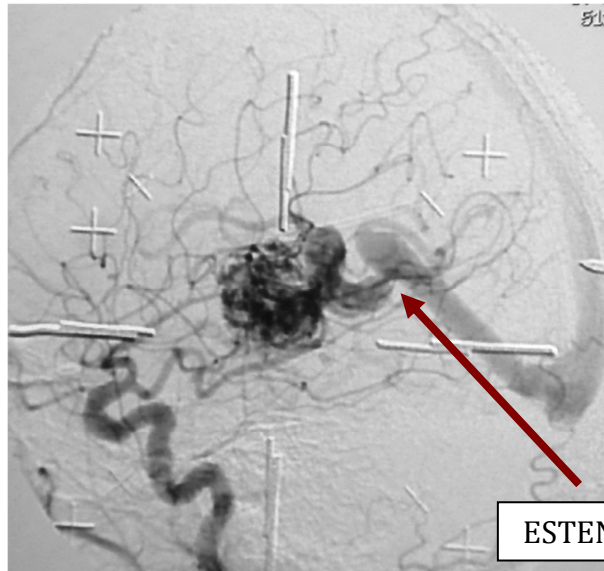
Variable	N	HEMORRAGIA PRE RADIOCIRUGÍA				
		Análisis Univariante		Análisis Multivariante (n=597)		
		OR (95% CI)	p	Coefficient	OR (95% CI)	p
Localización superficial	662	0.23 (0.23 – 0.35)	1,06e-012	-0.91	0.40 (0.24 – 0.67)	0.001
Drenaje venosos profundo	632	3,08 (2,13 – 3,08)	5,65e-010	0,50	1,65 (1,06 – 2,58)	0.026
Vena de drenaje única	617	3.74 (2,65 – 5,26)	1,14e-014	0,54	1,72 (1,13-2,62)	0.011
Angioarquitectura fistulosa	642	2.16 (1.20 – 3.84)	4,64e-007	0.44	1,55 (1.05 – 2,29)	0,028
Dilatación 2/1 pedículos arteriales	628	0,29 (0.21 – 0,41)	5,34e-013	-0,70	0,49 (0,33-0,73)	0,001
Micromalformación	659	4,90 (3,03 – 7,92)	4,04e-012	0,69	2,01 (1,15-3,53)	0,015
Velocidades de flujo extremas < 0,35s o >1s	596		0,020			

**Figura 30: Hemorragia pre-RCX.**

*Malformación profunda\* de la región pineal y mesencefálica, de 7cc de volumen, que presentó dos episodios de hemorragia antes de ser radiada. Angioarquitectura fistulosa\* arterioloovenosa y pseudoaneurisma\* nidal. Drenaje venoso exclusivamente profundo\*, por una sola vena principal que presenta estenosis\* en su unión con el seno recto. Existe también oclusión bilateral de senos laterales, lo cual supone una dificultad añadida del drenaje venoso\* y, unido a la estenosis de la vena de drenaje de la malformación, provoca reflujo venoso hacia venas extracraneales desde el seno longitudinal superior.*

(Todos los factores marcados con asterisco predisponen a la hemorragia espontánea de la MAV).

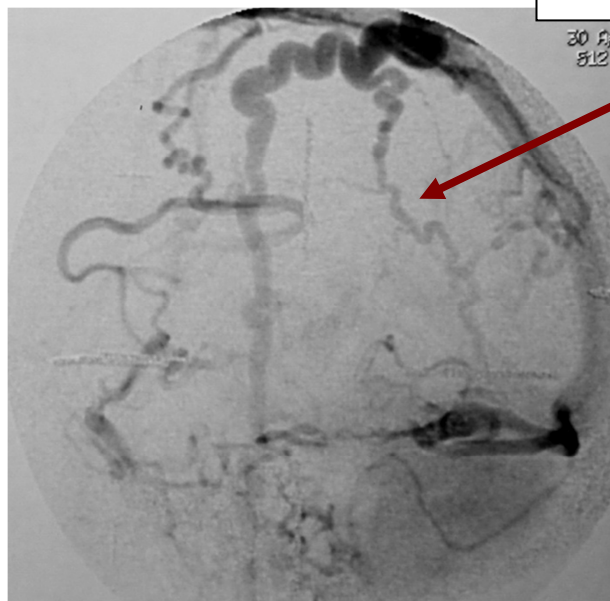




ESTENOSIS VENOSA



REFLUJO HACIA S.L.S Y  
VENAS EXTRACRANEALES



## 2.4. OBLITERACIÓN DE LA MALFORMACIÓN

En el **análisis univariante** se observó asociación significativa de mayor tasa de obliteration con:

- el sexo femenino del paciente (P=0,006)
- la hemorragia pre radiocirugía (P=0,001)
- la no embolización de la MAV pre-radiocirugía (P=0,03)

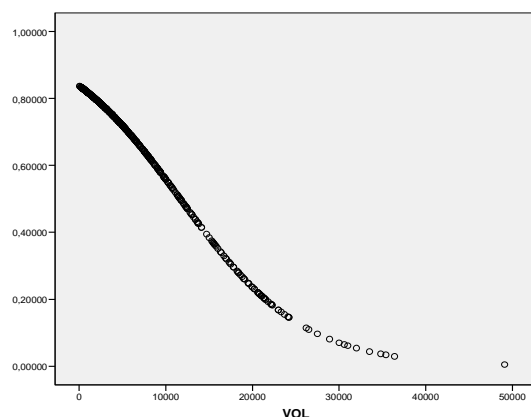
PARÁMETROS DE POBLACIÓN Y MAV									
VARIABLE		TABLA DE CONTINGENCIA				χ <sup>2</sup>	OR IC 95%	CASOS VALIDOS	
SEXO						0,006	,588 ,402- ,860	518 PAC 72,8%	
				EXITOCIERREIMAGEN					
				NO CIERRE MAV.	CIERRE MAV	Total			
MUJER	Recuento			62	187	249			
	% SEXO			24,9%	75,1%	100,0%			
	% CIERRE			39,0%	52,1%	48,1%			
HOMBRE	Recuento			97	172	269			
	% SEXO			36,1%	63,9%	100,0%			
	% CIERRE			61,0%	47,9%	51,9%			
Total	Recuento			159	359	518			
	% SEXO			30,7%	69,3%	100,0%			
	% CIERRE			100,0%	100,0%	100,0%			
HEMORRAGIA PRE-RCX						0,001	1,879 1,280- 2,757	546 78,3%	
				EXITOCIERREIMAGEN					
				NO CIERRE MAV.	CIERRE MAV	Total			
NO	Recuento			113	202	315			
	% HEMORRAGIA.			35,9%	64,1%	100,0%			
	% OCLUSIÓN			68,1%	53,2%	57,7%			
SI	Recuento			53	178	231			
	% HEMORRAGIA.			22,9%	77,1%	100,0%			
	% de OCLUSIÓN			31,9%	46,8%	42,3%			
Total	Recuento			166	380	546			
	% HEMORRAGIA.			30,4%	69,6%	100,0%			
	% de OCLUSIÓN			100,0%	100,0%	100,0%			
EMBOLIZACIÓN PRE-RCX						0,029	,664 ,460- ,959	545 78,2%	
				EXITOCIERRE					
				NO CIERRE MAV	CIERRE MAV	Total			
NO	Recuento			81	225	306			
	% EMBOLIZACIÓN.			26,5%	73,5%	100,0%			
	% de EXITOCIERRE			49,1%	59,2%	56,1%			
SI	Recuento			84	155	239			
	% EMBOLIZACIÓN.			35,1%	64,9%	100,0%			
	% de EXITOCIERRE			50,9%	40,8%	43,9%			
Total	Recuento			165	380	545			
	% EMBOLIZACIÓN.			30,3%	69,7%	100,0%			
	% de EXITOCIERRE			100,0%	100,0%	100,0%			



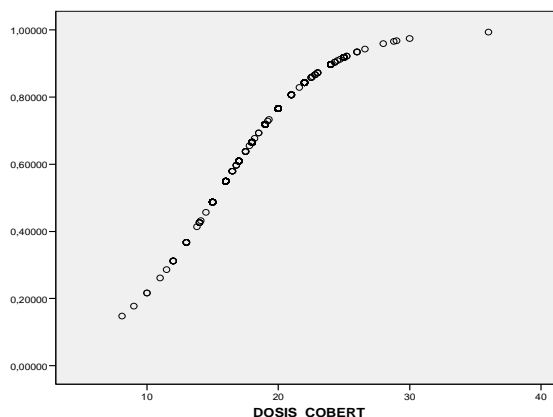
Todos los parámetros de tratamiento: dosis cobertura, dosis máxima, tanto por ciento de cobertura, menor volumen radiado y menor número de isocentros.

PARÁMETROS DE TRATAMIENTO					
VARIABLE	MEDIA OCL/ NO OCL	MIN-MAX. DT OCL/ NO OCL	MEDIANA OCL/NO OCL	P SIG. ASINT U de Mann-Whitney	CASOS VALIDOS
VOLUMEN CM3	4,44 10,156	0,2-29/4,6 0,2-49/9	2,9 7,5	3,85e-015	533
ISOCENTROS (Nº)	4,58 6,62	1-20/3,62 1-17/3,35	4 7	6,11e-012	533
% COBERTURA	61,04% 55,81%	45-97% 40-90%	60% 55%	4,90e-009	533
D. COBERTURA (GY)	19,55 17,55	9-36/2,8 8-27/ 3	20,00 17,00	7,18e-013	533
DOSIS MÁXIMA (GY)	32,59 31,74	9-50/5,9 15-60/5,6	32,70 30,91	0,032	533

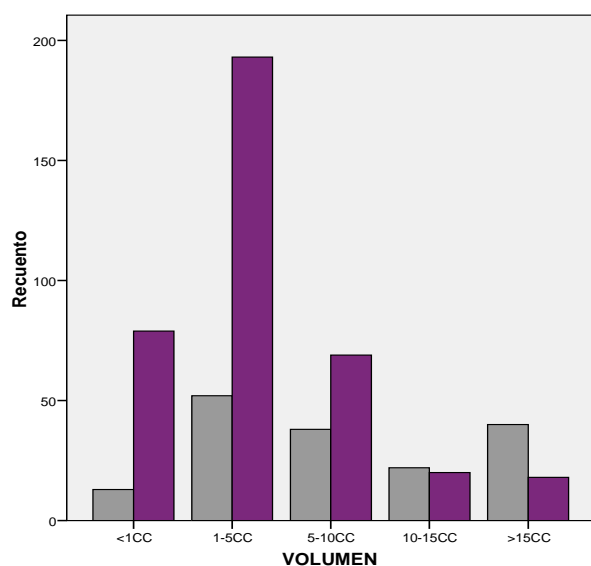
Tasa oclusión en función del volumen radiado.



Tasa oclusión en función de la dosis de cobertura.



Se ocluyeron el 86% de MAVs < 1cc, el 79% de las de 1-5cc, el 64,5% de las de 5-10cc, el 47,6% de las de 10-15cc y el 31% de las de más de 15cc.



		EXITOCIERREIMAGEN		Total
		NO CIERRE MAV.	CIERRE MAV	NO CIERRE MAV.
<1CC	Recuento	13	79	92
	%	14,1%	85,9%	100,0%
1-5CC	Recuento	52	193	245
	%	21,2%	78,8%	100,0%
5-10CC	Recuento	38	69	107
	%	35,5%	64,5%	100,0%
10-15CC	Recuento	22	20	42
	%	52,4%	47,6%	100,0%
>15CC	Recuento	40	18	58
	%	69,0%	31,0%	100,0%
Total	Recuento	165	379	544
	%	30,3%	69,7%	100,0%

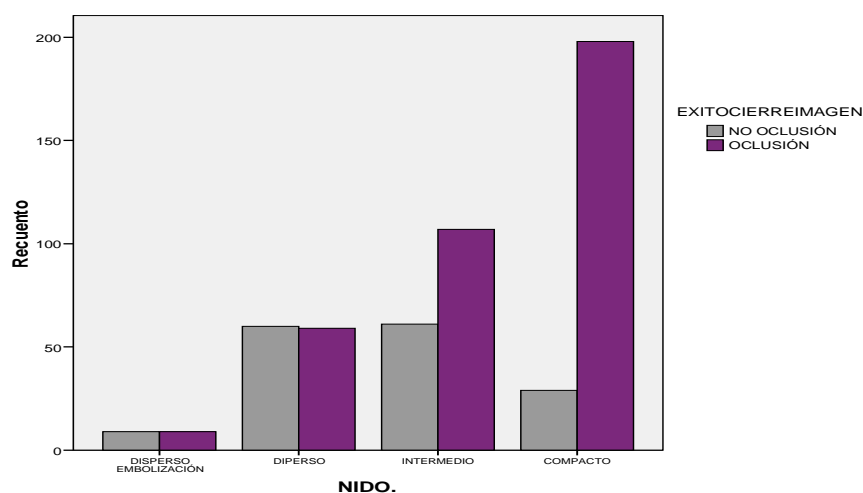
Se ocluyeron el 86% de las MAVs < 1cc, el 78% de las de volumen 1-4cc, el 69% de las de volumen = 4-10cc, y el 38% de las > 10cc.

Los parámetros angiográficos y hemodinámicos con asociación significativa fueron:

1. la ausencia de dilatación de pedículos arteriales (P=1,07e-011)
2. el nido compacto (P=1,02e-013)
3. el menor número de venas de drenaje (P=4,48e-011)
4. el menor producto (velocidad de flujo x volumen) P = 1,53e-013
5. la angioarquitectura pura fistulosa o plexiforme(P=0,045)
6. la persistencia de contraste en las venas de la malformación más de 1 segundo (P=0,044)
7. la velocidad de flujo x volumen (P = 1,53e-013)

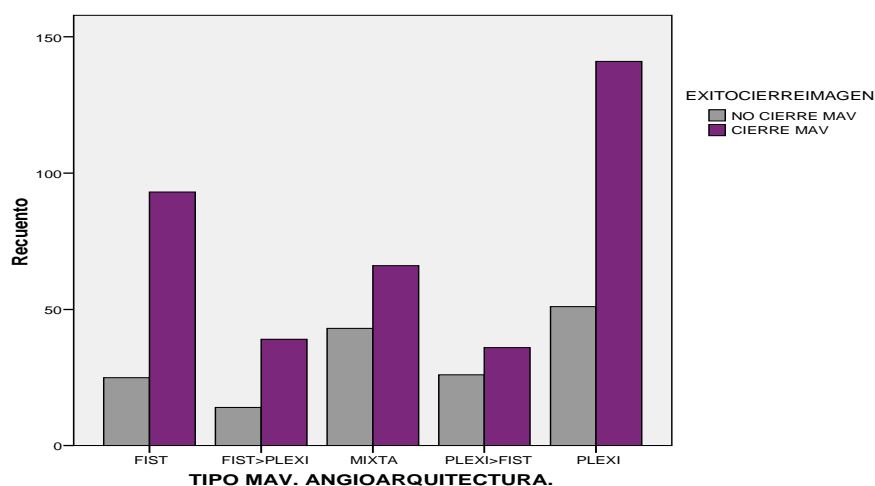
PARÁMETROS ANGIOGRAFÍA							
VARIABLE	TABLA CONTINGENCIA				$\chi^2$ Pearson	OR IC 95%	CASOS VALIDOS
TIPO NIDO	Ver gráficos				1,76e-013		532 76,3%
NIDO COMPACTO		NO OCLU. MAV	OCLU. MAV	TOTAL	1,02e-013 1,03e-008 sin micro	5,072 3,231- 7,962	532 76,3%
	NO COMPACTO	Recuento	130	175			
		%	81,8%	46,9%			
	NIDO COMPACTO	Recuento	29	198			
		%	18,2%	53,1%			
	Total	Recuento	159	373			
		%	100,0%	100,0%			
DILATACIÓN 2/1 PED. ARTERIAL	Ver gráficos				7,19e-010		525 75,3%
DILATACIÓN PED. ARTERIAL SI /NO		NO OCLUSIÓN MAV	OCLUSIÓN MAV	TOTAL	1,07e-011 3,11e-009 sin micro	,266 ,179-,393	525 75,3%
	NO DILATACIÓN	57	251	308			
		36,3%	68,2%	58,7%			
	SI DILATACIÓN	100	117	217			
		63,7%	31,8%	41,3%			
	Total	157	368	525			
		100,0%	100,0%	100,0%			
ANGIOARQUITECT FIST/PLEXI	Ver gráficos				0,005		534 76,6%
MAV PURA FISTULOSA O PLEXIFORME		NO CIERRE MAV	CIERRE MAV	Total	0,005		534 76,6%
	FISTULOSA	25	93	118			
		15,7%	24,8%	22,1%			
	MIXTA	83	141	224			
		52,2%	37,6%	41,9%			
	PLEXIFORME	51	141	192			
		32,1%	37,6%	36,0%			
Total		159	375	534			
		100,0%	100,0%	100,0%			
Nº VENAS DRENAJE	Ver gráficos				4,48e-011		516 74%
PERSISTENCIA CONTRASTE VENA > 1 SEG		NO CIERRE MAV	CIERRE MAV	Total	0,044	1,720 1,011- 2,926	455 65,3%
	NO PERSIST. VENOSA > 1S	Recuento	114	243			
		%	31,9%	68,1%			
	PERSIST. VENOSA > 1S	Recuento	21	77			
		%	21,4%	78,6%			
	Total	Recuento	135	320			
		%	29,7%	70,3%			

Asociación nido compacto ↔ mayor tasa obliteración.



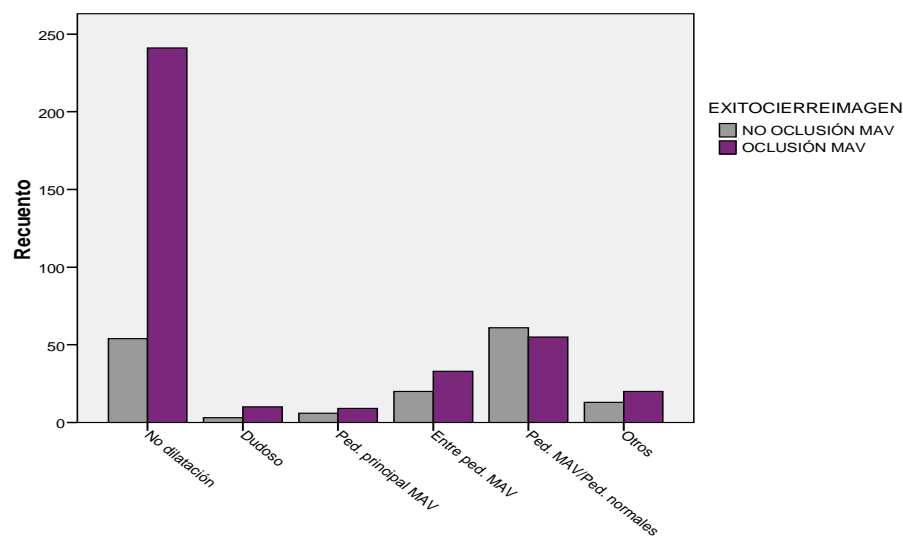
			NO OCLUSIÓN MAV.	OCLUSIÓN MAV	Total
NIDO	DISPERSO EMBOLIZACIÓN	Recuento	9	9	18
		%	5,7%	2,4%	3,4%
	DIPERSO	Recuento	60	59	119
		%	37,7%	15,8%	22,4%
	INTERMEDIO	Recuento	61	107	168
		%	38,4%	28,7%	31,6%
	COMPACTO	Recuento	29	198	227
		%	18,2%	53,1%	42,7%
	Total	Recuento	159	373	532
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Asociación angioarquitectura pura plexiforme o fistulosa ↔ mayor tasa obliteración.



ANGIOARQUITECTURA		NO OCLUSIÓN MAV	OCLUSIÓN MAV	Total
FISTULOSA	Recuento	25	93	118
	%	15,7%	24,8%	22,1%
FIST>PLEXI	Recuento	14	39	53
	%	8,8%	10,4%	9,9%
MIXTA	Recuento	43	66	109
	%	27,0%	17,6%	20,4%
PLEXI>FIST	Recuento	26	36	62
	%	16,4%	9,6%	11,6%
PLEXIFORME	Recuento	51	141	192
	%	32,1%	37,6%	36,0%
Total	Recuento	159	375	534
	%	100,0%	100,0%	100,0%

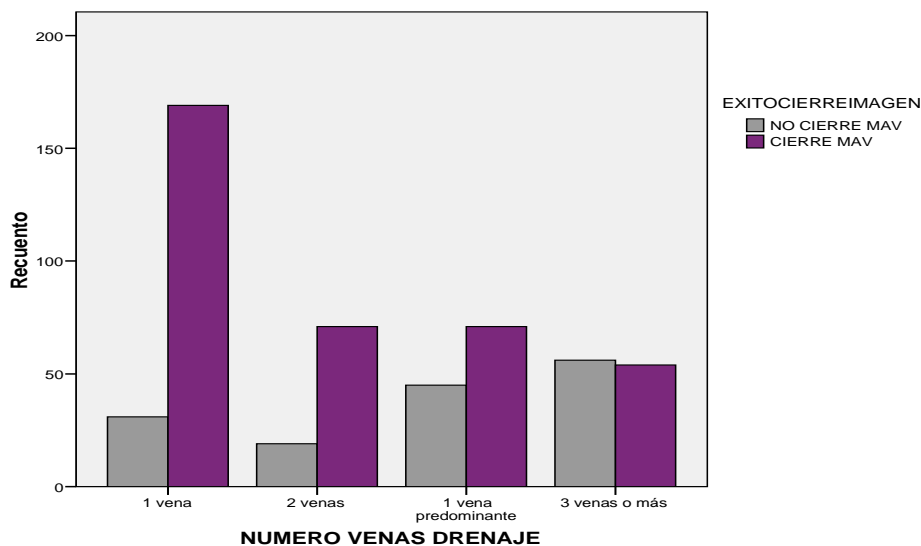
Asociación NO dilatación pedículos arteriales ↔ mayor tasa obliteración.



RELACIÓN 2/1 PED. ART

		NO CIERRE MAV.	CIERRE MAV	Total
NO DILATACIÓN	Recuento	57	251	308
	%	36,3%	68,2%	58,7%
SI DIALTACIÓN	Recuento	100	117	217
	%	63,7%	31,8%	41,3%
Total	Recuento	157	368	525
	%	100,0%	100,0%	100,0%

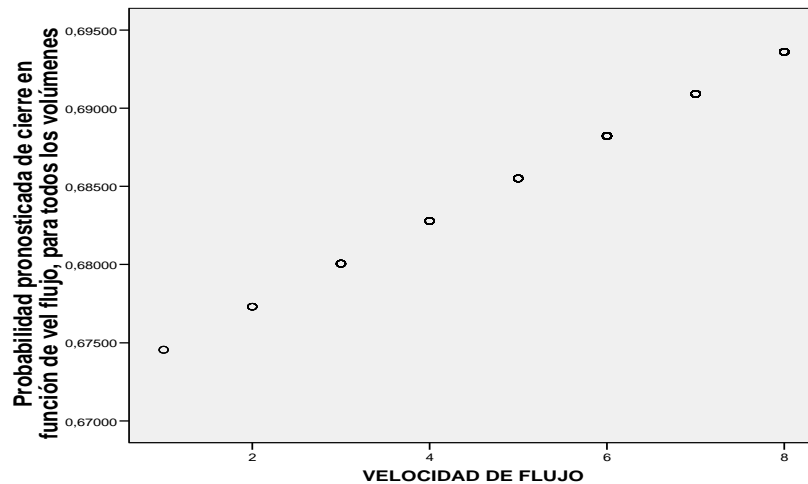
Asociación menor número de venas de drenaje ↔ mayor tasa obliteración.



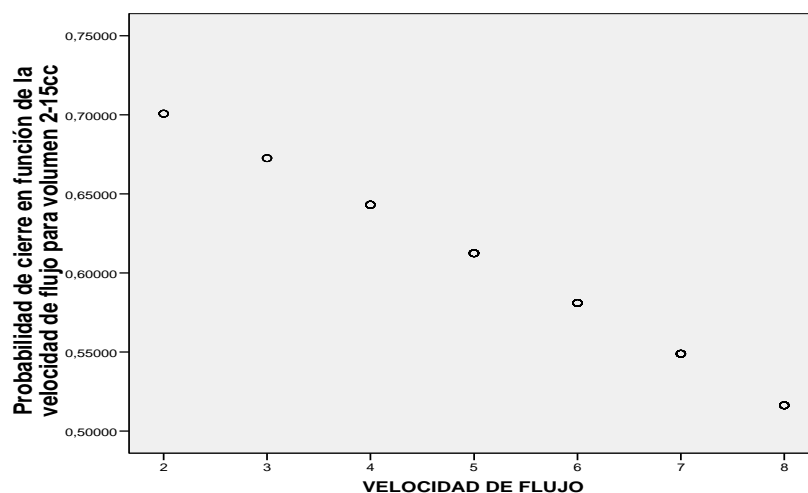
NUMERO VENAS DRENAJE

NUMERO VENAS DRENAJE		EXITOCIERREIMAGEN		Total
		NO CIERRE MAV	CIERRE MAV	
1 vena	Recuento	31	169	200
	% de EXITOCIERREIMAGEN	20,5%	46,3%	38,8%
2 venas	Recuento	19	71	90
	% de EXITOCIERREIMAGEN	12,6%	19,5%	17,4%
1 vena predominante	Recuento	45	71	116
	% de EXITOCIERREIMAGEN	29,8%	19,5%	22,5%
3 venas de drenaje	Recuento	56	54	110
	% de EXITOCIERREIMAGEN	37,1%	14,8%	21,3%
Total	Recuento	151	365	516
	% de EXITOCIERREIMAGEN	100,0%	100,0%	100,0%

La velocidad de flujo, por sí sola, no se asoció a menor tasa de obliteración de la MAV y globalmente en nuestra serie se obliteraron más las MAVs rápidas que las MAVs lentas.



Pero para cualquier acotación de volumen (por ejemplo entre 2 y 15 cc, como se ve en el gráfico), la tasa de obliteración aumenta según disminuye la velocidad de flujo.



Aunque no se encuentra asociación entre la velocidad de flujo y la tasa de obliteración de la MAVs, sí existe entre el producto: [velocidad de flujo x volumen] y menor tasa de obliteración.  $P = 1,53e-013$ .

En el **análisis multivariante** únicamente 4 parámetros resultaron factores predictivos independientes de obliteración de la malformación:

1. la presencia de un nido compacto (OR=3,161, IC al 95%: 1,917-5,217)
2. la ausencia de dilatación de los pedículos de la malformación (OR=0,361, IC al 95%: 0,230-0,567)
3. el menor volumen radiado (OR=0,9999507, IC al 95%=0,9999115-0,9999900)
4. la dosis de cobertura (OR=1,157, IC al 95%=1,057-1,267)

- **Modelo predictivo de obliteración de la malformación, considerando toda la muestra.**

Variables en la ecuación	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
<b>NIDO.COMPACTO.SINO</b>	1,151	,255	20,310	6,58e-006	3,162	1,917	5,217
<b>DILAT.PED.ART.SINO</b>	-1,018	,230	19,630	9,39e-006	,361	,230	,567
<b>VOL</b>	-4,92e-005	2,0e-005	6,034	,014	0,999950	0,999911	0,999990
<b>DOSIS_COBERT</b>	,146	,046	10,059	,002	1,157	1,057	1,267
Constante	-1,438	,908	2,505	,113	,237		

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: NIDO.COMPACTO.SINO, DILAT.PED.ART.SINO, VOL, DOSIS\_COBERT.

**PROBABILIDAD DE OBLITERACIÓN =  $1 / 1 + e^{-PL}$**

(PL: predictor lineal)

**$PL = -1,438 + (nido\ compacto \times 1,151) - (dilat.\ pedículo\ arterial \times 1,018) + (dosis\ cobertura \times 0,146) - (volumen\ radiado \times 4,92e-005)$**

Donde las variables "nido compacto" y "dilatación de pedículo arterial" son binomiales y sus valores son SI=1, NO=0, y las variables "volumen" y "dosis de cobertura" son continuas y se miden en mm<sup>3</sup> y Gy respectivamente.

El modelo obtenido introduciendo estas 4 variables tiene una capacidad discriminativa justa – buena (área bajo la curva ROC = 79,2%) y está bien calibrado como se aprecia en la tabla por deciles, de frecuencias esperadas y observadas, de la prueba de Hosmer y Lemeshow ( $\chi^2 = 4,9$ ; P = 0,76).

#### Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados(a)		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	520	74,6
	Casos perdidos	177	25,4
	Total	697	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		697	100,0

#### Prueba de Hosmer y Lemeshow

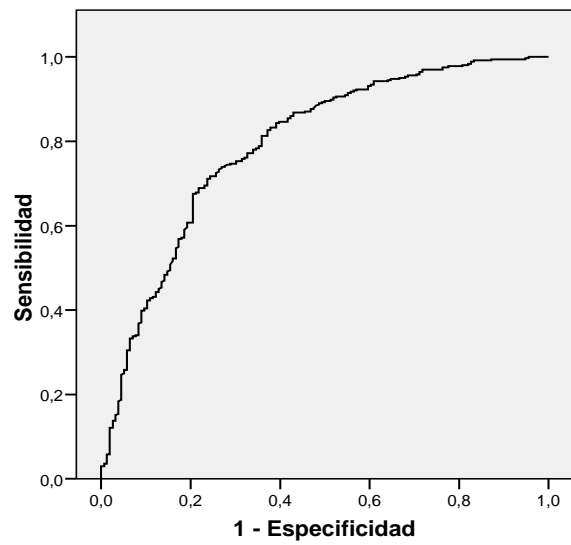
Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	4,949	8	,763

**Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow**

	EXITOCIERREIMAGEN = NO CIERRE MAV.		EXITOCIERREIMAGEN = CIERRE MAV		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	Observado
1	42	39,927	11	13,073	53
2	29	29,897	23	22,103	52
3	25	23,453	27	28,547	52
4	18	17,211	34	34,789	52
5	10	13,578	42	38,422	52
6	8	11,359	45	41,641	53
7	10	8,953	42	43,047	52
8	6	5,671	46	46,329	52
9	4	3,723	48	48,277	52
10	4	2,227	46	47,773	50

**$\chi^2 = 4,9$ , P = 0,76**

**Curva COR**



Área
,792

Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

- **Modelo predictivo de obliteración de la malformación, tomando toda la muestra, y considerando el parámetro “velocidad de flujo x volumen MAV”.**

Variables en la ecuación	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
DILAT.PED.ART.SINO	-,971	,270	12,965	0,00032	,379	,223	,642
NIDO.COMPACTO.SINO	1,222	,291	17,618	2,69e-005	3,393	1,918	6,003
DOSIS_COBERT	,162	,050	10,349	,001	1,176	1,065	1,298
VELOC.FLUJO by VOL	-8,48e-006	3,78e-006	5,029	,025	0,999991	0,999984	0,9999989
Constante	-1,779	,975	3,331	,068	,169		

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: DILAT.PED.ART.SINO, NIDO.COMPACTO.SINO, DOSIS\_COBERT, VELOC.FLUJOPREPOST \* VOL .

**PROBABILIDAD DE OBLITERACIÓN =  $1 / 1 + e^{-PL}$**

(PL: predictor lineal)

**$PL = -1,779 + (nido\ compacto \times 1,222) - (dilat.\ pedículo\ arterial \times 0,971) + (dosis\ cobertura \times 0,162) - ([velocidad\ flujo\ by\ volumen\ radiado] \times 8,48e-006)$**

Donde las variables “nido compacto” y “dilatación de pedículo arterial” son binomiales y sus valores son SI=1, NO=0, y las variables “velocidad flujo x volumen” y “dosis de cobertura” son continuas y se miden en seg x mm<sup>3</sup> y Gy, respectivamente.

El modelo obtenido introduciendo estas 4 variables tiene una capacidad discriminativa justa – buena (área bajo la curva ROC = 79,5%) y está bien calibrado como se aprecia en la tabla por deciles, de frecuencias esperadas y observadas, de la prueba de Hosmer y Lemeshow ( $\chi^2 = 4,5$ ; P = 0,80). Es mínimamente superior al anterior.

#### Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados(a)		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	397	57,0
	Casos perdidos	300	43,0
	Total	697	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		697	100,0

#### Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	4,537	8	,806

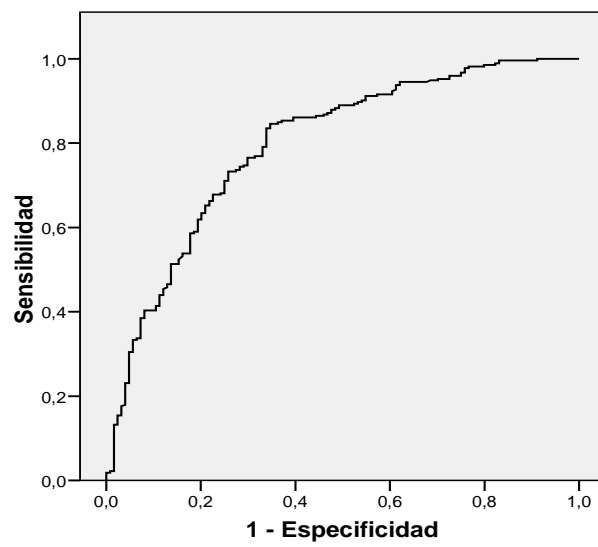
**Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow**

		EXITOCIERREIMAGEN = NO CIERRE MAV.		EXITOCIERREIMAGEN = CIERRE MAV		Total
		Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Paso 1	1	31	30,655	9	9,345	40
	2	25	24,401	15	15,599	40
	3	23	18,940	17	21,060	40
	4	10	14,151	30	25,849	40
	5	10	11,053	30	28,947	40
	6	8	8,955	32	31,045	40
	7	7	6,961	33	33,039	40
	8	4	4,445	36	35,555	40
	9	4	2,817	36	37,183	40
	10	2	1,623	35	35,377	37

**$\chi^2 = 4,5$ , P = 0,80**



**Curva COR**



Área
,795

Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**TABLA IV: FACTORES ASOCIADOS A LA OCLUSIÓN DE LA MAV POSTRCX**

Variable	N	<b>OBLITERACIÓN DE LA MAV CON RADIOCIRUGÍA</b>					
		<i>Análisis Univariante</i>			<i>Análisis Multivariante (n=597)</i>		
		<b>Coeff</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p</b>	<b>Coeff (B)</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p</b>
Nido compacto	532	1,62	5,07 (3,23 – 7,96)	1,02e-013	1,15	3,16 (1,92-5,22)	6,58e-006
Dilatación 2/1 pedículos arteriales (-)	525	-1,32	0,26 (0,18 – 0,39)	1,07e-011	-1,02	0,36 (0,23-0,57)	9,39e-006
		Mediana OCL/NO OCL					
Volumen radiado (-)	533	-0,00013	2,9 / 7,5	3,85e-015	-4,92e-005	0,9999507 (0,9999115- 0,9999900)	0.014
Dosis cobertura	533	0,25	20 /17	4,90e-009	0.15	1,16 (1.06 – 1,27)	0,002
Dosis máxima	533	0,26	32,70 / 30,91	0,032			
Número isocentros	533	-0,15	4 /7	6,11e-012			
% de cobertura	533	0,07	60% / 55%	4,90e-009			
Sexo femenino	545	0,44	0,64 (0,44-0,93)	0,018			
Hemorragia pre radiocirugía	546	0,63	1,88 (1,28-2,75)	0,001			
Embolización pre radiocirugía (-)	545	-0,41	0,66 (0,46-0,96)	0,03			
Menor número de venas	516		> 2 CATEGORÍAS	4,48e-011			
Vena única	516	1,20	3,34 (2,14-5,10)	1,12e-007			
Angioarquitectura pura plexiforme o fistulosa	534		> 2 CATEGORÍAS	0,005			
Angiarquitectura fistulosa	534	0,51	1,67 (1,10-2,54)	0,016			
Persistencia venosa > 1s	455	0,54	1,72 (1,01-2,92)	0,044			

## 2.5. HEMORRAGIA POST-RADIOCIRUGÍA

En el **análisis univariante** se encontró asociación significativa de las siguientes variables con el daño cerebral por radiocirugía (27 pacientes):

- La persistencia de contraste en las venas de la malformación. Siendo mayor la asociación a mayor persistencia, hasta un 25% de hemorragia post radiocirugía en las MAVs con persistencia venosa  $\geq 3$  segundos.

Persistencia > 1s: P = 0,029. OR = 2,607, IC =(1,074-6,329)

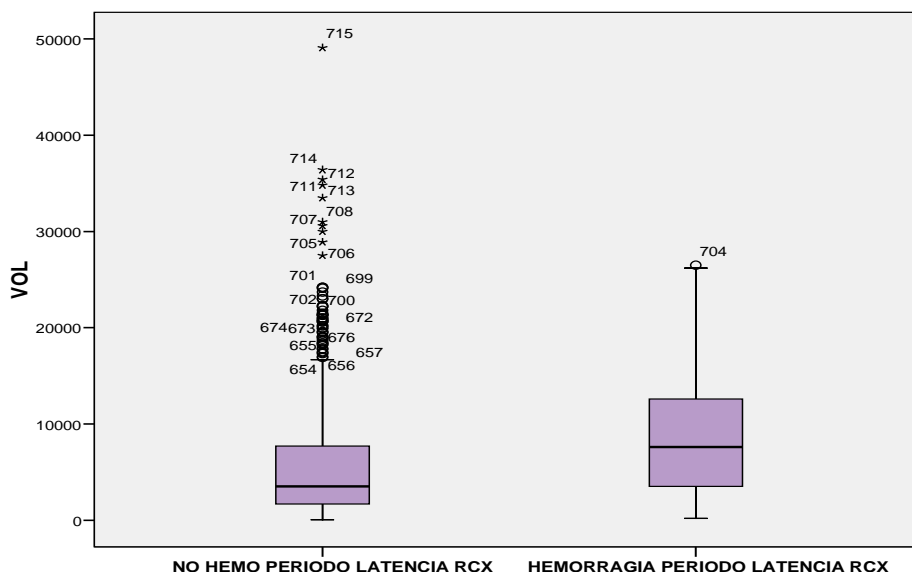
Persistencia > 1,5s: P = 0,012. OR = 2,967, IC = (1,220-7,215)

T. PERSISTENCIA VENOSA		HEMORRAGIA POST RCX		Total
		NO HEMORRAGIA	HEMORRAGIA	
No persistencia venosa	Recuento	431	12	443
	%	97,3%	2,7%	100,0%
1-1,5s	Recuento	12	0	12
	%	100,0%	,0%	100,0%
1,5-2s	Recuento	47	1	48
	%	97,9%	2,1%	100,0%
2-2,5s	Recuento	54	6	60
	%	90,0%	10,0%	100,0%
2,5-3s	Recuento	8	1	9
	%	88,9%	11,1%	100,0%
$\geq 3s$	Recuento	3	1	4
	%	75,0%	25,0%	100,0%
Total	Recuento	555	21	576
	%	96,4%	3,6%	100,0%

- La presencia de ectasia o estenosis en la/las venas de la malformación. La hemorragia post radiocirugía se produjo en el 2,7% de las MAVs sin ectasia o estenosis venosa y en el 7% de las que tenían una u otra. P = 0,025. O.R:2,693, I.C.:(1,102-2,693) .

ECTASIA/ESTENOSIS VENOSA		HEMORRAGIA POST .RCX		Total
		NO HEMORRAGIA	HEMORRAGIA	
NO ECTASIA/ESTENOSIS	Recuento	509	14	523
	%	97,3%	2,7%	100,0%
SI ECTASIA O ESTENOSIS.	Recuento	108	8	116
	%	93,1%	6,9%	100,0%
Total	Recuento	617	22	639
	%	96,6%	3,4%	100,0%

- El mayor volumen de la malformación: El volumen medio de las MAVs que no sangraron fue de  $5,9\text{cc} \pm 6,5$  (mínimo 0,04cc, máximo 49cc, mediana 3,5cc). El volumen medio de las MAVs que sangraron post radiocirugía fue  $9,4\text{cc} \pm 7,8$  (mínimo 0,2cc, máximo 26,5cc, mediana 7,6cc).  $P = 0,004$ .



HEMO.POR.RCX /VOLUMEN MAV			Estadístico	Error típ.
VOL	NO HEMORRAGIA PERIODO LATENCIA RCX	Media	5897,41	255,986
		Mediana	3500,00	
		Desv. típ.	6526,377	
		Mínimo	40	
		Máximo	49100	
		Rango	49060	
		Amplitud intercuartil	6025	
	HEMORRAGIA PERIODO LATENCIA RCX	Media	9407,41	1506,481
		Mediana	7600,00	
		Desv. típ.	7827,905	
		Mínimo	200	
		Máximo	26500	
		Rango	26300	
		Amplitud intercuartil	10400	

Quedaron en el límite para considerarse estadísticamente significativas ( $P = 0,055$ ) las asociaciones con localización profunda de la MAV, drenaje venoso exclusivamente profundo y sexo masculino del paciente.

No hubo asociación con la hemorragia de la MAV previa a la radiocirugía. Tampoco con los parámetros del tratamiento: dosis cobertura, dosis máxima, isodosis,  $n^{\circ}$  isocentros.

En el **análisis multivariante** resultaron parámetros predictivos independientes de hemorragia post radiocirugía:

- la mayor persistencia de contraste en las venas de la malformación (> 1 segundo):  $\chi^2=,000$ ; O.R.=1,736, IC 95%:1,276-2,363

- el mayor volumen de la MAV:  $\chi^2=,002$ ; O.R.= 1,0000781, IC 95%:1,0000287-1,0001275

- **Modelo predictivo para la hemorragia postRCX (con las variables “volumen MAV” y “persistencia venosa > 1segundo”).**

	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
VOL	7,24e-005	,000	8,357	,004	1,0000723	1,0000233	1,0001215
PERSIST.VEN>1S	1,279	,485	6,940	,008	3,592	1,387	9,303
Constante	-4,249	,425	100,064	,000	,014		

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: VOL, PERSIST.VEN.1S.

**PROBABILIDAD DE HEMORRAGIA POSTRADIOCIRUGÍA =  $1 / 1+e^{-PL}$**   
(PL: predictor lineal)

$$PL = -4,25 + (VOLUMEN MAV \times 7,24e-005) + (PERSISTENCIA VENOSA > 1S \times 1,28)$$

Donde la variable “volumen” es variable continua y se mide en mm<sup>3</sup> y la variable persistencia venosa > 1s es variable binomial y sus valores son SI=1, NO=0.

#### Prueba de Hosmer y Lemeshow

Chi-cuadrado	gl	Sig.
8,989	8	,343

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

Deciles	NO HEMO EN PERIODO DE LATENCIA DE RCX		SI HEMORRAGIA PERIOD. LATENCIA RCX		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	Observado
1	54	53,209	0	,791	54
2	56	55,125	0	,875	56
3	54	53,094	0	,906	54
4	55	54,981	1	1,019	56
5	55	55,842	2	1,158	57
6	52	54,618	4	1,382	56
7	55	54,991	2	2,009	57
8	56	55,945	3	3,055	59
9	55	53,609	2	3,391	57
10	60	60,585	7	6,415	67

Área bajo la curva ROC = 0,73. Prueba de Hosmer y Lemeshow:  $\chi^2 = 8,9$ , P = 0,34.

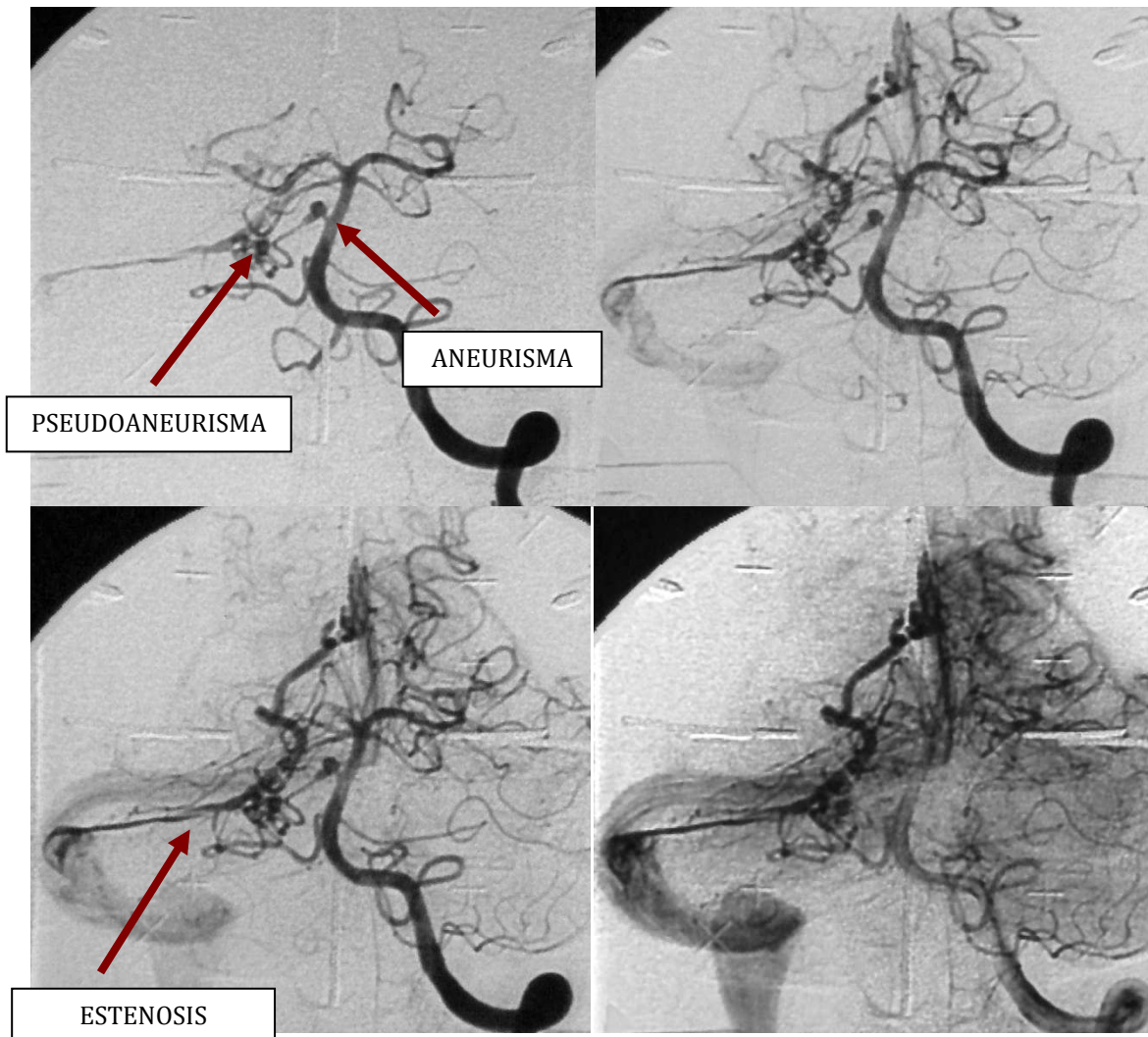
**TABLA V: FACTORES ASOCIADOS CON LA HEMORRAGIA POST-RCX**

Variable	N	HEMORRAGIA POST RADIOCIRUGÍA				
		Análisis Univariante			Análisis Multivariante (n=573)	
		Coefficient	OR (95% CI)	p	Coefficient (B)	OR (95% CI) p
Persistencia venosa > 1s	576	0,91	2,61 (1,07-6,33)	0,029	1,279	3,59 (1,39-9,30) 0,008
↑ Volumen	694		Mediana HEMO 7,6cc Mediana no HEMO 3,5cc	0,004	7,24e-005	1,0000723 (1,0000233-1,0001215) 0,004
Ectasia/estenosis venosa	639	0,09	2,69 (1,10-2,69)	0,025		

**Figura 31: Hemorragia post- RCX**

MAV de cara anterior de hemisferio cerebeloso derecho en paciente de 55 años, que había presentado hemorragia 1 mes pre RCX.

Julio 1999: Arteriografía en condiciones estereotácticas para tratamiento con GK. Se observa aneurisma en la arteria cerebelosa anteroinferior derecha y pseudoaneurisma intranidal (flechas). Además apréciase estenosis venosa y persistencia de contraste en vena.



El paciente padeció nueva hemorragia 2 meses post radiocirugía: los aneurismas y pseudoaneurismas se asocian a hemorragia espontánea de la MAV, pero las estenosis venosas y el enlentecimiento de flujo en la/las venas de la malformación se relacionan con hemorragia postRCX.

## 2.6. DAÑO CEREBRAL POR RADIOCIRUGÍA

En el análisis univariante solamente el volumen radiado elevado y la dosis de cobertura baja se asociaron a la aparición de complicaciones neurológicas post-RCX.

Ningún factor del paciente (edad, sexo, hemorragia previa) ni de la malformación (localización, embolización previa, angioarquitectura, etc...) se asociaron con el daño cerebral por radiocirugía.

<b>VARIABLE</b>	<b>MEDIA DAÑO/ NO DAÑO</b>	<b>MIN-MAX. DT DAÑO/ NO DAÑO</b>	<b>MEDIANA DAÑO/ NO DAÑO</b>	<b>P SIG. ASINT U de Mann- Whitney</b>	<b>CASOS VALIDOS</b>
VOLUMEN ALTO CM3	9,7 5,8	0,6-30. 8,1 0,06-49. 6,4	9CC 3,6CC	0,011	25 539
D. COBERT. BAJA (GY)	17,6 19,05	10-25. 2,8 8-36. 2,9	18 19	0,012	25 539

En el análisis multivariante ningún parámetro resultó asociado significativamente al daño cerebral postRCX, no habiéndose encontrado por lo tanto factores predictivos independientes de este evento.



### 3. VALIDACIÓN DE MODELOS:

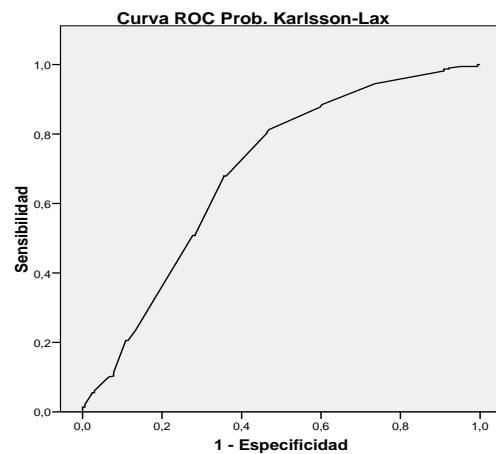
#### 3.1. MODELO EXTERNO: MODELO DE KARLSSON-LAX (74)

Según este modelo, la probabilidad de oclusión depende únicamente de la dosis de cobertura ( $D_{min}$ ), siguiendo la fórmula:

$$P_{obl} = 35,69 * \ln(D_{min}) - 39,66; 0 \leq P_{obl} \leq 100$$

Bondad de ajuste al transportarlo a nuestra muestra:

- Aceptable discriminación:  
área bajo la curva ROC = 0,69
- Muy mala calibración



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Prueba H-L para modelo de Karlsson.

Deciles	Prob_Karlsson	Obs_si	Total	Obs_no	Pre_no	chi
1	44.7614	21	65	44	20.2386	40.51103
2	36.817001	26	49	23	12.183	12.78225
3	43.059226	29	51	22	7.940774	29.48248
4	57.778617	49	66	17	8.221383	10.7074
5	63.429828	64	77	13	13.57017	.029082
6	112.96563	106	131	25	18.03437	3.119925
9	51.309096	47	56	9	4.690904	4.320255
10	50.078531	43	56	13	5.921469	9.462226

Chi-cuadrado 110.41464 p= 0.

Existen muchos problemas para calibrar el modelo porque es muy difícil crear los deciles. La tabla de frecuencias de las dosis de cobertura muestra como hay preferencia por ciertos valores, por ejemplo hay 166 casos con la misma dosis de cobertura y son preferidas dosis con valores enteros y en un rango muy estrecho, con lo cual es imposible dividir a los pacientes en 10 grupos con diferentes probabilidades pronosticadas y nº de pacientes similar porque como el modelo solo utiliza la variable dosis de cobertura, los casos con igual dosis de cobertura tienen todos la misma probabilidad pronosticada.

#### DOSIS\_COBERT

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	8,10	1	,1	,1
	9,00	1	,1	,3
	10,00	2	,3	,6
	11,00	1	,1	,7
	11,50	1	,1	,9
	12,00	6	,9	1,7
	13,00	8	1,1	2,9
	13,80	1	,1	3,0
	14,00	5	,7	3,7
	14,10	1	,1	3,9
	14,50	1	,1	4,0
	15,00	53	7,6	11,6
	16,00	57	8,2	19,8
	16,50	5	,7	20,5
	16,80	3	,4	20,9
	17,00	56	8,0	29,0
	17,50	5	,7	29,7
	17,80	1	,1	29,8
	18,00	89	12,8	42,6
	18,20	1	,1	42,8
	18,50	2	,3	43,0
	19,00	93	13,3	56,4
	19,20	1	,1	56,5
	19,30	1	,1	56,7
	20,00	164	23,5	80,2
	21,00	15	2,2	82,4
	21,60	1	,1	82,5
	22,00	55	7,9	90,4
	22,50	3	,4	90,8
	22,60	1	,1	91,0
	22,80	3	,4	91,4
	23,00	4	,6	92,0
	24,00	22	3,2	95,1
	24,30	3	,4	95,6
	24,50	1	,1	95,7
	24,70	1	,1	95,8
	25,00	18	2,6	98,4
	25,20	2	,3	98,7
	26,00	3	,4	99,1
	26,60	1	,1	99,3
	28,00	1	,1	99,4
	28,80	1	,1	99,6
	29,00	1	,1	99,7
	30,00	1	,1	99,9
	36,00	1	,1	100,0
	Total	697	100,0	

### 3.2. MODELO PROPIO

---

**Grupo trabajo → primeros 464 casos consecutivos**

---

Para el grupo de trabajo (464 primeros casos, 358 incluidos en el análisis) el modelo con tres variables independientes (volumen MAV, dilatación pedículos arteriales y nido compacto) tiene una capacidad de discriminación entre justa y buena (área bajo la curva ROC del 78%) y es un modelo bien calibrado: Prueba de Hosmer y Lemeshow  $\chi^2 = 9,97$ ;  $P = 0,27$ .

#### Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
<b>NIDO.COMPACTO.SINO</b>	1,122	,299	14,087	,000	3,071	1,709	5,517
<b>DILAT.PED.ART.SINO</b>	-,907	,270	11,314	,001	,404	,238	,685
<b>VOL</b>	-9,58e-005	,000	17,330	,000	0,9999041	0,9998590	0,9999492
Constante	1,427	,241	35,185	,000	4,165		

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: NIDO.COMPACTO.SINO, DILAT.PED.ART.SINO, VOL.

**PROBABILIDAD DE OBLITERACIÓN =  $1 / 1 + e^{-PL}$**

(PL: predictor lineal)

**PL = -1,427 + (nido compacto x 1,122) - (dilat. pedículo arterial x 0,907) - (volumen radiado x 9,58e-005)**

Donde las variables "nido compacto" y "dilatación de pedículo arterial" son binomiales y sus valores son SI=1, NO=0, y la variable "volumen" es continua y se mide en mm<sup>3</sup>.

# Prueba de Hosmer y Lemeshow

Chi-cuadrado	gl	Sig.
9,974	8	,267

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

Deciles	NO CIERRE MAV.		CIERRE MAV		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	Observado
1	30	28,867	6	7,133	36
2	18	20,722	18	15,278	36
3	23	16,724	14	20,276	37
4	10	11,555	25	23,445	35
5	6	9,267	30	26,733	36
6	6	8,387	31	28,613	37
7	9	7,611	28	29,389	37
8	4	4,510	33	32,490	37
9	5	3,015	31	32,985	36
10	2	2,343	29	28,657	31

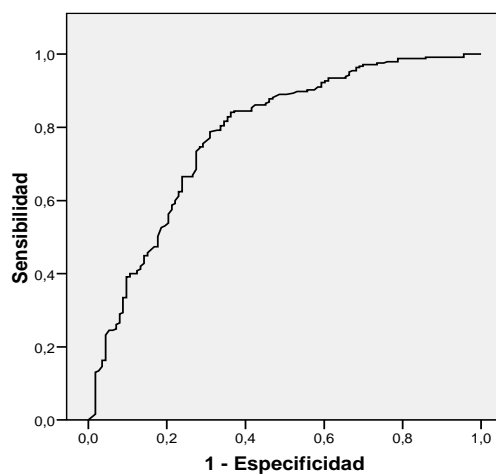
$$\chi^2 = 9,97, P = 0,27$$

Tabla de clasificación(a)

Observado		Pronosticado		
		EXITOCIERREIMAGEN		Porcentaje correcto
		NO CIERRE MAV.	CIERRE MAV	NO CIERRE MAV.
EXITOCIERREIMAGEN	NO CIERRE MAV.	48	65	42,5
	CIERRE MAV	24	221	90,2
Porcentaje global				75,1

a El valor de corte es ,500

Curva COR



Área
,780

Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

---

**Grupo validación → siguientes 233 casos**

---

Aplicado al grupo de validación (233 últimos casos, 162 válidos para reproducir el modelo), el modelo tiene:

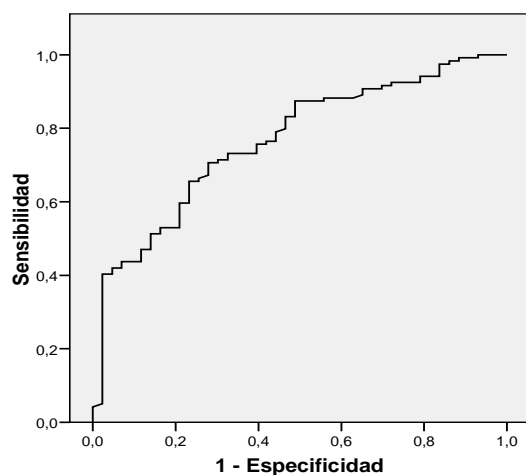
- aceptable capacidad discriminativa: área bajo la curva **ROC = 77%**
- mala calibración:  $\chi^2$  de test H-L= 76, P = 0

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Deciles	Prob_SI	Obs_SI	Total	Obs_NO	Pre_NO	CHI si	CHI no
1	4,71	7	23	16	18,29	1,11339703	0,28671952
2	8,71	8	22	14	13,29	0,057876	0,03793078
3	10,98	12	21	9	10,02	0,0947541	0,10383234
4	16,03	12	24	12	7,97	1,01315658	2,03775408
5	16,47	13	22	9	5,53	0,73108075	2,17737794
6	17,1	11	22	11	4,9	2,17602339	7,59387755
7	17,61	8	22	14	4,39	5,24429869	21,0369248
8	20,54	15	23	8	2,46	1,49423564	12,4762602
9	19,31	16	21	5	1,69	0,5673796	6,48289941
10	21,26	17	23	6	1,74	0,85360301	10,4296552

**$\chi^2 = 76$ , P = 0**

**Curva COR**



Área
,766

Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

## DISCUSIÓN

### **1. Tasa de obliteración, de hemorragia postradiocirugía y de toxicidad por radiocirugía.**

La lesión producida por la radiación sobre el tejido al que se aplica, en el caso de las MAVs, se traduce en oclusión vascular. El efecto oclusivo de la radiación sobre las MAVs se prolonga desde algunos meses hasta 4-5 años después del tratamiento, en lo que se denomina periodo de latencia postRCX.

Las tasas de obliteración publicadas oscilan enormemente, entre un 0 y un 90%, y además de verse lógicamente condicionadas por el volumen y localización de la MAV y las dosis consecuentemente aplicadas, su variabilidad depende sobre todo de la forma de considerar los resultados y de la duración y exhaustividad del seguimiento (70). En general, como porcentaje de obliteración de MAV cerebral con GK, las cifras mejor sustentadas van del 50% al 75%.

La tasa de obliteración obtenida en nuestro estudio para una primera radiocirugía, del 69,3%, en MAVs con volumen medio de 6cc (mediana 3,6cc) y con un periodo de oclusión contemplado de 5 años postRCX, está en el límite alto de lo obtenido por otros equipos (66-72). Asimismo, las tasas de obliteración obtenidas por rangos de volumen: 86% para volúmenes <1cc, 78% para MAVs de 1 a 4cc, 69% entre 4 y 10cc, y 38% para MAVs >10cc; están en consonancia o ligeramente por encima de lo referido en la literatura.

Además, estos resultados se asientan sobre un seguimiento largo y razonablemente minucioso. En el 79% de los pacientes se constató la obliteración o ausencia de obliteración de la malformación. El porcentaje de pacientes tratados y realmente seguidos en los distintos trabajos, sobre el que se calcular la tasa de oclusión, es muy variable: desde un 20-25% de casos seguidos de la serie de 227 pacientes de Lunsford de 1991 (79), hasta el 97% de la pequeña serie de Yamamoto en 1996 (67), pasando por los seguimientos habituales del 50-75% de pacientes tratados en la mayoría de los estudios (63,64 y 68).

Sin embargo, en el caso de pacientes re-irradiados, nuestra tasa de oclusión (75%) es ligeramente inferior a lo obtenido por otros. Kano H et al (80), en su serie de 996 pacientes tratados con gammakife de MAVs con volumen medio inicial de 6,4cc (similar al nuestro) y 105 pacientes re-irradiados, obtiene tasas de obliteración post segunda radiocirugía del 77% y 80% a 5 y 10 años del tratamiento respectivamente (angiografía o RM). Liscák et al, en 330 pacientes tratados y dentro de ellos 69 re-irradiados, obtiene una tasa de obliteración global del 92% a 3 años de la última radiocirugía; aunque el volumen medio inicial de las malformaciones es de 3,9 cc (72).

En cuanto a la hemorragia de la MAV post radiocirugía, distintas publicaciones científicas concluyen en que el riesgo de la misma aumenta (81,82), no varía (83,84), o disminuye (85,86) tras el tratamiento cuando se compara con la historia natural de la enfermedad.

En nuestro trabajo se valoraron las 27 hemorragias acaecidas dentro de los 4 años posteriores al tratamiento, independientemente de que las malformaciones se llegasen a obliterar o no, considerando que estas hemorragias se podían deber al efecto de la RCX. No se consideraron las hemorragias producidas más tarde (8 casos), que se supusieron hemorragias espontáneas de malformaciones no ocluidas con la RCX. Se fijó el límite de 4 años más para acotar el segundo tipo de hemorragia que el primero, considerando que a partir de los 4 años postratamiento la hemorragia que

se produjese no tenía que ver con el efecto de la radiación, y volvía a estar en relación con la malformación en sí misma. Pero el evidente descenso de la tasa de hemorragia anual observado a lo largo del tiempo, desde el tratamiento: (2% en el primer año, 1,7% en el segundo año, 0,5% y 0,3%, en el tercer y cuarto año), pone de manifiesto que el mayor riesgo de hemorragia postRCX se produce en los primeros 24 meses.

Tiempo transcurrido desde la RCX	12 MESES	12-24 MESES	24-36 MESES	36-48 MESES
Nº HEMORRAGIAS/ TASA ANUAL	12/ 2%	10/1,7%	3/0,5%	2/0,3%

La tasa global de hemorragia postRCX observada en nuestra muestra, del 4,8% en los 4 años post-tratamiento, y la tasa de hemorragia por paciente y por año, del 1,2% (2% en el primer año, 1,7% en el segundo año, 0,3% tercer año, 0,2% cuarto año), es similar a la obtenida por otros autores: (Liscák et al 2007: tasa global de hemorragia 6,5% /tasa anual 2,1% (72), Sun et al 2011: tasa global 8,5%/tasa anual 2,2% (87), Han JH 2008: tasa global 5,5%/ tasa anual 1,9%(55), Friedman 2003: tasa global 10% (71), Karlsson 2001: tasa anual 1,8%(88), Choe JG 2008: tasa anual 3,2% (89).

Aunque no es calculable la tasa de hemorragia preRCX de los pacientes de esta serie, de acuerdo a las tasas generales de hemorragia en MAV cerebral, la RCX no parece haber incrementado el riesgo de hemorragia en nuestros pacientes ( $\leq 2\%$ /año). Incluso pasados los dos primeros años de máxima tasa de sangrado, posteriormente la RCX habría tenido un efecto de disminución de la probabilidad de este evento ( $< 0,5\%$ ), como han señalado otros autores (90).

En cualquier caso conviene ser prudentes con esta aseveración porque, volviendo a la cuestión del seguimiento, tanto en nuestra serie como en otros trabajos, es posible que la frecuencia real de hemorragia en el periodo de latencia de la RCX sea superior a la descrita. Así, podría suponerse que entre los pacientes no seguidos se acumulen malformaciones no ocluidas que sangren y provoquen la muerte del paciente y por ello la pérdida en el seguimiento. Hemos querido incidir en este aspecto estudiando las características angiográficas de las malformaciones no seguidas en imagen post-RCX (127 MAVs), así como la tasa de hemorragia de los casos perdidos en imagen pero no perdidos clínicamente (43 MAVs). Lo obtenido indica que las MAVs sin seguimiento de imagen podrían tener una tasa de hemorragia post-RCX superior a la general. En el análisis multivariante se encuentra asociación de las MAVs sin seguimiento con el sexo masculino del paciente, la hemorragia de la MAV pre RCX y la localización profunda de la malformación. Ninguno de los tres factores se relacionó con la hemorragia postRCX, como se comentará más adelante, y además los dos primeros factores (sexo masculino y hemorragia pre radiocirugía) parecen condicionar más la falta de seguimiento en sí mismo que la hemorragia. Sin embargo, el hecho de que los 43 casos que mantuvieron seguimiento clínico hayan tenido una tasa de hemorragia en los 4 años postRCX del 9,3% frente al 4,8% general, sí parece un indicio de la relación entre pérdidas y hemorragia postRCX.

La aparición de sintomatología neurológica post-RCX se produce básicamente en dos fases, por daño subagudo o por daño tardío provocado por la misma. El daño subagudo corresponderían a cambios inflamatorios o edema y aparece alrededor de un año después del tratamiento, pudiendo dejar o no secuelas definitivas. Los daños tardíos se deberían a gliosis, quistes o radionecrosis, y se pueden producir de 5 a 15 años después de la RCX (72).

Las tasas de daño neurológico observadas en nuestra serie: 3,8% globalmente (22 casos de 578 con seguimiento clínico) y 3,1% para el primer tratamiento (17 pacientes de 547 con seguimiento clínico), son bajas en comparación con lo descrito en la literatura. En lo publicado, la tasa global de complicaciones postRCX oscila entre el 3,2 y el 19,8% (87), y separando específicamente la toxicidad o daño neurológico de las secuelas de hemorragia postRCX, las tasas de lo primero oscilan entre el 2% y el 10% (64, 72, 80, 89, 91, 92, 93, 94). La tasa media de secuelas neurológicas permanentes a largo plazo recogida en el metanálisis de Beijnum sobre 69 series con seguimiento medio de 35 meses, es del 5,1% (31).

Un seguimiento prolongado, como en nuestro trabajo, da más valor a las escasas complicaciones observadas, puesto que algunas lesiones como la radionecrosis pueden producirse muchos años después de la radiocirugía (95,96), y consecuentemente las revisiones a más corto plazo no las pueden reflejar.

Aunque en la mayoría de los casos con sintomatología neurológica permanente atribuible a la RCX se constató en RM la consiguiente lesión, no ha sido objeto de nuestro estudio profundizar en este aspecto. Sí hemos observado, clínicamente, dos fases de aparición de síntomas: una más frecuente, cercana al tratamiento, en la que resultaron afectados 12 pacientes del total de 18 con tiempo de aparición de los síntomas conocido; y otra tardía, posterior a 3-4 años postRCX. También observamos que en todos los pacientes que experimentaron clínica neurológica atribuible a la RCX se obliteró la MAV. Esto podría hacer pensar que existe relación entre el daño o edema precoz postRCX y la obliteración de la MAV. Sin embargo, estudios centrados en los hallazgos de RM cerebral postRCX no obtienen esta conclusión. Liscák et al, sobre 330 pacientes tratados con GK y seguidos con RM, encuentra edema cerebral alrededor de 12 meses postratamiento en el 20% de los pacientes, siendo sintomático en la tercera o cuarta parte de ellos (7,7%). No observa relación entre el edema (y la consiguiente sintomatología neurológica) y una oclusión rápida de la MAV. Por un lado, destaca que no es posible conocer con exactitud cuando se produce la oclusión de la MAV, pues depende de cuando se realice la arteriografía que lo diagnostique, y por otro, en la imagen de RM no aprecia coincidencia entre edema y MAV ocluida, observando una discordancia en el tiempo (de aproximadamente un año) entre el “pico” de edema y el “pico” de oclusión. Concluyendo en que el edema precoz postRCX no es edema vascular por oclusión de la MAV sino efecto directo de la radiación sobre el tejido cerebral.

Valorada globalmente, consideramos relevante la favorable evolución clínica post RCX de la serie, con un 90% de pacientes con evolución estable o positiva y, dentro de ellos, un 37% de pacientes asintomáticos, al cabo de 10 - 16 años del tratamiento. Teniendo en cuenta que el 50% de las MAVs tratadas habían sangrado, los resultados clínicos obtenidos a largo plazo parecerían indicar una mejoría de la historia natural de la MAV postRCX, aún sin oclusión de la misma, ya sea por reducción de tamaño, por disminución de la tasa de hemorragia o por otros factores, como han sugerido otros autores (63).



## 2. *Parámetros asociados con los distintos resultados de la RCX y otros eventos.*

Para valorar las asociaciones, en este trabajo se realiza primero un análisis matemático “univariante” en el que se observan qué características de las MAVs (parámetros iniciales) se asocian significativamente con los distintos resultados (obliteración postRCX, hemorragia postRCX y toxicidad por RCX) o eventos (hemorragia preRCX o MAV embolizada), aunque dichos parámetros puedan estar relacionados entre sí. Y luego un análisis “multivariante” (regresión logística) en el que se valoran las características o variables iniciales conjuntamente, haciendo que unas sean controladas por otras en su relación con cada resultado, y determinando así cuáles de ellas son parámetros independientemente asociados a los distintos resultados o eventos. El análisis de resultados es muy similar en todas las publicaciones que estudian factores pronósticos de curación, hemorragia o daño cerebral con RCX.

### 2.1. *Éxito del tratamiento. Obliteración de la malformación con RCX.*

El objetivo fundamental de este estudio fue determinar parámetros de angioarquitectura y de hemodinámica de las MAVs que afectaran a la tasa de obliteración con RCX. La mayoría de los estudios publicados valoran cómo influyen los parámetros de tratamiento (dosis, cobertura, etc...) y algunas características de la MAV o del paciente (volumen de la malformación, localización, edad del paciente, sexo,...), pero pocos trabajos inciden en las características angiográficas de las malformaciones (69, 97, 98).

En el análisis univariante, nosotros encontramos relación de las siguientes variables con la oclusión de la MAV:

	PARÁMETROS GENERALES	PARÁMETROS ANGIOGRÁFICOS	PARÁMETROS TRATAMIENTO
ASOCIACIÓN POSITIVA	Sexo (femenino) P=0,006  Hemorragia preRCX P=0,001	Nido compacto P=1,02e-013  MAV pura plexi ó fist P=0,005  T. persist. venosa >1s P=0,044	Dosis cobertura P=7,18e-013  % cobertura P=4,90e-009
ASOCIACIÓN NEGATIVA	Embolización preRCX P=0,029	Dilat. ped. arteriales P=7,19e-010  Nº de venas P = 4,48e-011  [Velocidad flujo x volumen MAV] P =1,53e-013	Volumen radiado MAV P=3,85e-015  Nº isocentros P=6,11e-012

En esta observación preliminar, aunque puede haber variables sesgadas o asociadas unas con otras, llama la atención la intensa relación de los parámetros de tratamiento con el éxito de la RCX y,

en cuanto a los datos angiográficos, encontramos significativa la preponderancia de las características morfológicas de la MAV sobre las hemodinámicas, para el cierre con RCX.

Así también, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, la velocidad de flujo de la malformación (determinada en este estudio con el tiempo de tránsito) se asoció negativamente con la tasa de obliteración únicamente cuando se multiplicó por el volumen de la MAV. Es decir, para un mismo volumen, y sobre todo para volúmenes grandes, las malformaciones rápidas se ocluyeron menos que las lentas. Pero considerada aisladamente, la velocidad de flujo de la MAV no se relacionó con la oclusión postRCX. Incluso, globalmente, la mayor velocidad de flujo se asoció en nuestra serie a mayor obliteración, debido a que las MAVs rápidas fueron más pequeñas.

Cuando realizamos el análisis multivariante sobre la totalidad de la muestra, 4 parámetros resultan factores predictivos independientes de obliteración:

1. la presencia de un nido compacto, bien definido
2. la ausencia de dilatación (2/1) de las arterias que nutren la MAV
3. el pequeño volumen de la MAV
4. la (mayor) dosis de cobertura aplicada.

(Este último parámetro deja de tener asociación con la obliteración postRCX cuando el análisis se realiza sobre el “grupo de trabajo”: primeros 464 casos).

En los distintos estudios de la literatura, los parámetros más frecuentemente asociados con la obliteración de las MAVs postRCX han sido la dosis mínima recibida por el nido (dosis de cobertura o dosis marginal) y el volumen de la MAV. Así, Sun et al 2010, GammaKnife y LINAC, 127 pacientes, encuentra el pequeño volumen, la mayor dosis de cobertura, la hemorragia preradiocirugía, y la no embolización pre radiocirugía como factores predictivos independientes de la obliteración (87); para Liscak et al 2007 (GK, 330 pacientes) encuentra asociados a mayor tasa de obliteración volúmenes menores de 10cc, sexo masculino, hemorragia pre radiocirugía, Spetzler-Martin I-II, dosis máxima > 35 Gy, dosis de cobertura > 19 Gy (72); Zipfel et al 2004 (acelerador lineal, 268 pacientes) encuentra las altas dosis de cobertura asociadas con mayor tasa de obliteración, y el nido difuso y la neovascularización asociados con menor tasa de obliteración (97); Bollet et al 2004 (acelerador lineal, 118 pacientes) encuentra que el único factor pronóstico independiente de cura con radiocirugía es el volumen de la malformación (99); en la experiencia de Flickinger et al 2002 (GK, 351 MAVs), se observa asociación con la dosis de cobertura y el sexo masculino, pero siempre que se defina adecuadamente el blanco a radiar, para lo cual la embolización pre-radiocirugía es factor significativamente negativo (100); el estudio de Nataf et al 2001 (LINAC >GK, 705 casos) encuentra la dosis mínima y la completa cobertura de la malformación como únicos parámetros relacionados con la obliteración (70); en el trabajo de Chang et al 2001 (GK, 278 casos), con un mínimo de 2 años de seguimiento, se observa que los factores morfológicos predictores de obliteración son el pequeño volumen de la MAV, la vena de drenaje única, y la estructura difusa del nido (69); para Schlienger et al 2000 (LINAC, 169 pacientes evaluables), la ausencia de embolización previa y la irradiación monoisocéntrica son factores predictivos del éxito de la irradiación (101); en la serie de Pollock et al 1998 (GK, 220 pacientes), con seguimiento medio 48 meses, se definen como factores asociados con el éxito de la RCX el pequeño volumen de la MAV, el incremento en el número de venas de drenaje, la reducida edad del paciente y la localización hemisférica de la malformación, y como predictor negativo, la embolización pre radiocirugía (102); Karlsson et al, en 1997, sobre la serie más amplia de

la literatura de malformaciones tratadas con GammaKnife (1319 pacientes tratados, 954 MAVs seguidas), encuentra que los parámetros asociados son la dosis de cobertura y el volumen de la MAV, y construye una regresión logarítmica de probabilidad de obliteración en función de estas dos variables (68); Meder et al 1997 (LINAC, 102 pacientes) determina que los parámetros morfológicos que se correlacionan con obliteración de la MAV a dos años de la RCX son un diámetro máximo del nido < 2,5cm, la localización profunda de la malformación en CT y la angioarquitectura plexiforme de la MAV (98).

**TABLA VI: Revisión bibliográfica de los parámetros asociados con el éxito del tratamiento con RCX de las malformaciones arteriovenosas cerebrales (obliteración)**

Autor Año	N	Seguimiento (meses)	↓ Volumen	↑ Dosis mínima	Paciente	Localización MAV	Emb (-)	Otros
<b>Meder 1997</b>	102	24	SI			Profunda		Angioarquitectura Plexiforme
<b>Karlsson 1997</b>	1.319 / 954	24	SI	SI				
<b>Pollock 1998</b>	220	48	SI		< edad	Hemisféri	SI	> nº venas
<b>Schlienger 2000</b>	169	48-96					SI	Irradiación monoisocéntrica
<b>Chang 2001</b>	278	≥ 24	SI					Nido compacto Vena única
<b>Nataf 2001</b>	705	25		SI				Completa cobertura
<b>Flickinger 2002</b>	351	51		SI	Sexo masculino			
<b>Bollet 2004</b>	118	18	SI					
<b>Zipfel 2004</b>	268	33		SI				Nido difuso (-) Neovasculariz. (-)
<b>Liscak 2007</b>	330	25	SI (+ Spetler- Martin I-	SI (+ Dosis	Sexo masculino			Hemorragia pre rcx
<b>Sun 2010</b>	127	42	SI	SI			SI	Hemorragia pre rcx
<b>Nuestro trabajo</b>	697 / 518	≥ 5 años	SI	SI				Nido compacto Dilat. Arterial (-)

En el trabajo que presentamos se añaden dos parámetros angiográficos fáciles de valorar: la dilatación arterial y el nido compacto o bien definido.

El que no se haya encontrado asociación significativa clara de los principales factores hemodinámicos valorados (velocidad de flujo, flujo alto/bajo etc) con la obliteración de la MAV, y sin embargo sí se observe clara asociación con algunos factores angiográficos morfológicos (dilatación de pedículos y nido compacto), orienta en nuestra opinión a que, comparativamente, tiene más influencia

la anatomía que la hemodinámica de la MAV en su respuesta a la radiocirugía. Asimismo, la velocidad de flujo por sí misma no se asoció con mayor o menor tasa de oclusión y únicamente se observó relación entre MAV rápida y menor oclusión cuando el factor velocidad se valoró conjuntamente con el volumen de la MAV (producto: velocidad de flujo x volumen). Todo ello parece indicar el papel secundario de la hemodinámica de la MAV respecto a su estructura anatómica en relación con el resultado oclusivo de la RCX, traduciendo quizá también cierto orden causal. Las malformaciones grandes y con comunicaciones arteriovenosas de gran calibre (fistulosas) aparecen como MAVs rápidas y de alto flujo, pero sería por lo primero y no por lo segundo por lo que responderían mal a la RCX. La eficacia oclusiva de la RCX, principalmente basado en el hecho anatómico del crecimiento endotelial, dependería fundamentalmente del diámetro de la estructura que debe ocluir y no tanto del flujo que circula a su través. Exagerando y simplificando, la RCX tendría el mismo efecto sobre una malformación “parada” que con flujo.

El por qué en nuestro estudio no se obtiene asociación entre la angioarquitectura plexiforme y la obliteración de la MAV, creemos que se debe a un defecto de método. Y pensamos también que, en cierta medida, la ausencia de dilatación de los pedículos arteriales (intensamente asociada a mayor obliteración postRCX) traduce angioarquitecturas plexiformes; esto es, “shunts” de escaso diámetro. En arteriografías no selectivas, como las que se valoraron en nuestro trabajo, es más difícil definir correctamente la angioarquitectura de una malformación que el tamaño de una arteria. En consecuencia resulta mejor parámetro a valorar la “dilatación de pedículos” que la “angioarquitectura fistulosa o plexiforme”.

Finalmente, y en consonancia con lo descrito por otros autores, lo más crucial para el éxito de la RCX es definir correctamente la zona a radiar, incluyendo en ella la totalidad de la estructura malformativa. Esto se consigue con los nidos compactos y bien delimitados (70, 100, 101).

El que en el modelo desarrollado a partir del grupo de trabajo la dosis de cobertura no haya resultado factor pronóstico de obliteración, se debe probablemente a haber dado prioridad a este parámetro en la planificación del tratamiento. Por una cuestión de método, la dosis de cobertura se mantuvo relativamente constante frente a la variabilidad del resto de parámetros, sobre todo en los primeros casos, y de este modo es más difícil que matemáticamente se determine como factor asociado al resultado de la RCX.

## 2.2. Embolización y radiocirugía.

El objetivo de la embolización de las MAVs en el tratamiento combinado con RCX es reducir el tamaño (y el flujo) de las mismas hasta alcanzar volúmenes para los que se logren altos porcentaje de oclusión postRCX. Pero la embolización, además de reducir el volumen de MAV permeable, da lugar a nidos dispersos porque:

- Por un lado, fragmenta el nido en áreas ocluidas (embolizadas) y permeables
- Y por otro, produce mala delimitación de los bordes del nido por desarrollo de circulación colateral. Las embolizaciones no intranidales no ocluyen verdaderamente las comunicaciones arteriovenosas, sino que ocluyen proximalmente las arterias que nutren la MAV. Persiste el efecto “llamada” de la misma y se crea neocirculación a partir de arterias vecinas que previamente no participaban en la estructura malformativa.

En nuestra estudio la embolización resultó ser un factor negativo para la oclusión de la malformación con RCX, desapareciendo esta asociación negativa para volúmenes radiados superiores a 10cc (aunque no se encuentra la asociación inversa: embolización  $\leftrightarrow$  mayor tasa de oclusión con RCX).

Por otro lado, las variables asociadas en nuestro estudio a MAV embolizada fueron: nido no compacto, flujo bajo, tiempo de tránsito de contraste prolongado y volumen elevado.

La asociación de la embolización de las malformaciones con una menor tasa de oclusión con RCX se repite en múltiples trabajos (101-103). Algunos abogan por la existencia de razones biológicas para que una MAV embolizada sea menos radiosensible (104) pero la mayoría creen que esta asociación únicamente se debe a la falta de eficacia de la embolización en la reducción de volumen a radiar y, por el contrario, su intenso efecto en la mala delimitación del *target* por fragmentación y desarrollo de neovascularización periférica.

Lo obtenido en este trabajo está en la misma línea. No encontramos apoyo para defender la utilidad de la embolización como reductora del flujo de la MAV puesto que parece que los parámetros hemodinámicos tienen poca importancia frente a los morfológicos en el éxito de la RCX. Siendo estrictos, únicamente la posibilidad de ocluir fístulas de gran diámetro que la RCX no consigue obliterar, constituiría indicación de embolización. En cuanto al efecto de disminución de volumen, probablemente es ampliamente superado por la dispersión y mala definición de la zona a radiar provocada por la embolización.

Entonces, ¿por qué se siguen embolizando malformaciones para luego radiarlas con fines curativos, si no hay ninguna evidencia de su utilidad y sí de lo contrario? Probablemente porque prevalece en los profesionales la duda razonable de un planteamiento demasiado simplista de este tratamiento. La embolización no es un procedimiento estándar y no puede ser evaluado como tal. Son necesarios estudios prospectivos con definición precisa del equipo, la técnica y los resultados de la embolización, para luego valorar su efecto en relación a la RCX. Hasta entonces algunos prefieren considerar la embolización preRCX de las MAVs como un factor “de confusión” no asociado con la tasa de obliteración, más que como un factor negativo para la obliteración (70).

### **2.3. Hemorragia pre-radiocirugía.**

Algo menos del 50% de las MAVs se diagnostican por hemorragia cerebral (15,16). La tasa de hemorragia por MAV se estima en un 0,9% por paciente y por año en MAVs que no han sangrado previamente, pero ciertas características de presentación, localización y estructura de las MAVs pueden elevar su riesgo de sangrado anual hasta un 30% (17).

El 45,7% de los pacientes de este estudio habían presentado hemorragia de su malformación previamente a la RCX. El análisis multivariante evidenció como factores predictivos independientes de presentación con hemorragia, los siguientes:

1. localización de la malformación distinta a supratentorial superficial, ya fuera supratentorial profunda, cerebelosa o de tronco cerebral
2. el drenaje venoso únicamente profundo
3. el volumen inferior o igual a 1cc
4. la presencia de vena de drenaje única
5. la ausencia de dilatación de los pedículos arteriales de la malformación (proporción 2/1) con respecto a las arterias del cerebro sano
6. y la angioarquitectura fistulosa

Los 3 primeros: localización profunda e infratentorial, drenaje venoso únicamente profundo y pequeño volumen de la MAV, están avalados por la mayoría de estudios como factores asociados al hecho de que las malformaciones sangren (17, 98, 99, 101). En particular la asociación de localización infratentorial con hemorragia se observa claramente en la base de datos de la Universidad de Columbia (105).

En cuanto al volumen, nosotros no hemos encontrado relación constante o proporcional menor volumen ↔ mayor probabilidad de hemorragia. La acotación considerada de volumen inferior a 1 cc o micromalformación se decidió porque es un término y un tamaño ampliamente utilizado y aplicado en la práctica médica. Algunos autores sí encuentran relación continua menor volumen ↔ mayor hemorragia (17) y otros, para volúmenes determinados: Kader para volúmenes inferiores a 2,5 cc (106) y Yamada y Langer para diámetros inferiores a 3 cm (107, 108).

También en lo publicado, el drenaje venoso único se encuentra asociado a la presentación hemorrágica de la MAV, cuando se valora esta característica (109,110). En la serie de Miyasaka de 1992 se estudia especialmente el drenaje venoso en relación a la presentación hemorrágica (111) y aunque no se realiza análisis multivariante, por lo que no se conoce si los parámetros están interrelacionados, se encuentra asociación de hemorragia con drenaje venosos profundo, menor número de venas de drenaje y presencia de estenosis venosas. Nosotros no hemos encontrado esta última asociación.

Aunque clásicamente, y a excepción de los aneurismas pre o intranidales, se han considerado los factores venosos como los parámetros angiográficos más implicados en la hemorragia espontánea de la MAV, el análisis de las características arteriales y nidales de nuestros casos arrojó asociaciones también importantes. Hemos encontrado asociación de la hemorragia con la angioarquitectura fistulosa y la falta de dilatación de los pedículos arteriales que nutren la MAV, habiéndose eliminado el sesgo de volumen que podría influir. En nuestra opinión, estos factores confieren a la vertiente arterial

y a la hemodinámica de la MAV algún papel en la hemorragia de la misma, siendo indicios de la influencia de la presión intra-MAV y la velocidad de flujo en la hemorragia. Así, las MAVs fistulosas traducen un flujo mayor (mayor caudal) y más rápido (sin pequeños vasos interpuestos) y la falta de dilatación de pedículos podría traducir mayor presión intrarterial e intranidal por falta de distensión del lecho vascular. En este mismo sentido Kader en 1994, con un estudio profundo de las presiones en la vertiente arterial y venosa de la MAV, encuentra relación entre la mayor presión en la arteria principal de la malformación y la presentación hemorrágica de la misma (106). Otros encuentran relación con la hipertensión arterial (108). Nuestros hallazgos nos conducen a pensar que una MAV de alto flujo y de alta presión sangraría más y que la angioarquitectura fistulosa aparece asociada a mayor probabilidad de hemorragia.

En este estudio no se valoró la presencia de aneurismas o pseudoaneurismas en las arterias o en el nido de la MAV porque para su adecuada detección son necesarios microcateterismos selectivos de los que carecíamos, pero este factor está ampliamente aceptado como predisponente de hemorragia.

No se ha desarrollado una fórmula o modelo predictivo de la hemorragia como forma de presentación de la MAV con los parámetros que resultaron asociados a este evento porque cronológicamente, por el diseño de este estudio, no tendría sentido. Los parámetros valorados se han recogido con posterioridad a la hemorragia y, teniendo en cuenta esta limitación metodológica, no se puede decir que predicen la hemorragia, sino que se asocian a MAVs que han sangrado. Por lo tanto, no pudimos determinar la probabilidad de hemorragia de una MAV en relación a sus características, como se puede hacer con estudios prospectivos (17). Lo que podemos describir es que la frecuencia de hemorragia preRCX en nuestros pacientes osciló entre el 19% y el 92% en función de que presentaran más o menos características asociadas con este evento.

**TABLA VII: Revisión bibliográfica de los factores asociados a hemorragia de MAV cerebral**

*(Extraído del trabajo de Yamada et al 2007 (107))*

Authors & Year	Study Design	Nº. Patient hemo/nonhem	Age	Sex	Small Size	Deep Location	Venous Drainage	Deep Venous Drainage	AVM-assoc Aneurysms	Single Drainage	Venous Ectasia	Venous Stenosis	Others
Marks et al., 1990	retro	65 (45/20)	NA		NA	IR	IR	IR			NA	IR	drainage (IR)
Miyasaka et al. 1992	retro	108 (71/37)					IR			IR		IR	
Kader et al., 1994	mixed	449 (260/189)	NA	NA	IR	IR	IR						FMAP (IR), TCD (NA)
Turjman et al. 1995	retro	100 (40/60)			NA	NA	IR	IR		NA	NA	NA	arterial 121suply (IR)
Pollock et al, 1996	retro	315 (196/119)	NA	NA	NA	Sesgo	Sesgo	NA		IR			Difuse morphology (IR)
Duong et al., 1998	prosp	340 (167/173)	NA	NA	IR	NA	IR	NA				NA	FMAP (IR), TCD (NA)
Langer et al., 1998	retro	100 (48/52)	NA		IR	IR	IR	NA			NA		dural a. (DR), HT (IR)
Stapf et al., 2000	prosp	464 (205/259)	NA	NA	IR	NA	IR	IR					borderzone (DR)
Stapf et al., 2002	prosp	463 (204/259)	NA	NA	IR		IR	IR					
Stefani et al., 2002	prosp	390 (146/244)	NA	NA	IR	IR	IR	IR		IR	IR	NA	
Stapf et al., 2003 <sup>23</sup>	prosp	542 (247/295)	DR										
Khaw et al., 2004	prosp	623 (283/340)	NA	NA	IR		IR	IR					infratentorial (IR)
Stapf et al., 2006	prosp	622 (282/340)	DR	NA	IR	IR	IR	IR					borderzone (DR)
Yamada et al., 2007	mixed	305 (159/146)	NA	NA	IR	IR	IR						

**NA: Non association with risk, DR: Decreased risk, IR : Increased risk**

FMAP: Feeding mean arterial pressure. TCD: Transcranial Doppler velocity. Dural a.: Dural arterial supply. HT: Hypertension history

Borderzone: The AVM is supplied by branches of at least tow of the individual major circle of Willis arteries



## **2.4. Hemorragia post-radiocirugía.**

Es probable que en su etiopatogenia tenga mucho que ver la oclusión del drenaje venoso de la MAV por efecto de la radiación mientras persiste nido permeable (112,113). Puesto que es un evento infrecuente (aproximadamente 2%/paciente/año (55,72,87,88) ), hay pocos estudios sobre series largas que permitan establecer qué factores lo favorecen, y ninguno que valore parámetros angiográficos que puedan estar relacionados.

En nuestro estudio, el análisis univariante encontró asociación significativa de tres parámetros con la hemorragia postRCX: el enlentecimiento del flujo en la vena de la malformación, la presencia de estenosis/ectasia venosa y el mayor tamaño de la MAV; siendo la primera asociación especialmente reseñable (sangraron post radiocirugía el 25% en las malformaciones con un tiempo de persistencia venosa superior a 3 segundos en la angiografía de planificación del tratamiento). No se encontró relación de la hemorragia postRCX con la hemorragia preRCX, ni con los factores asociados a dicha hemorragia.

En el análisis multivariante resultaron parámetros predictores independientes de hemorragia postRCX, el enlentecimiento de flujo en la/las venas de la malformación (>1s) y el mayor volumen de la MAV.

En lo publicado, la mayoría de los autores no encuentran asociaciones significativas de ningún parámetro con la hemorragia postRCX y los escasos datos a este respecto hablan de mayor frecuencia de hemorragia con volúmenes malformativos grandes y dosis aplicadas bajas (92,114). Karlsson et al evalúan 1593 pacientes radiados con GK y observan mediante análisis univariante que el riesgo de hemorragia es mayor a mayor edad del paciente y mayor volumen de la MAV, y menor a mayores dosis de cobertura aplicada; no encontrando ninguna asociación mediante análisis multivariante (88). Así también Zabel et al, por análisis univariante, obtiene mayor tasa de hemorragia asociada a mayor volumen de MAV, mayor grado radioquirúrgico y menor dosis de cobertura (115).

Por lo tanto es nuestro estudio se detectan por primera vez factores angiográficos asociados a la hemorragia postRCX, y la dificultad de drenaje venoso en la MAV (enlentecimiento del tránsito de contraste en la/las venas de la malformación), aparte de volúmenes grandes, aparece como factor predictivo independiente de hemorragia.

Por otro lado, hay que destacar que en base a los resultados de este trabajo, el patrón de MAV asociada a hemorragia postRCX difiere de la asociada a hemorragia preRCX (hemorragia espontánea de la malformación). Los factores hemodinámicos (MAVs rápidas y sometidas a alta presión) y de localización (MAVs profundas) pierden importancia en relación a la hemorragia postRCX, para cobrar relevancia “los problemas en la vena”. El mecanismo podría explicarse presuponiendo que el efecto oclusivo de la radiación por hiperplasia de la pared vascular incide especialmente en la vertiente venosa de la malformación, y que cuando este efecto se ejerciera sobre una salida venosa ya dificultada, las posibilidades de hemorragia por oclusión venosa completa (sin oclusión total del nido), aumentan. En base a esta hipótesis, cuando se observa dificultad del drenaje venoso de una MAV en la arteriografía para RCX, podría ser interesante orientar la irradiación hacia el componente arterial del nido, para disminuir el riesgo de hemorragia post-tratamiento.

#### ***2.4. Toxicidad o daño neurológico.***

Aunque en el análisis univariante se observó mayor tasa de daño neurológico por RCX en malformaciones de gran volumen y bajas dosis aplicadas (quizá relacionados), ninguno de los dos factores resultaron parámetros predictivos independientes en el análisis multivariante. Otros autores encuentran asociación de los efectos adversos sintomáticos por RCX con el mayor volumen de la MAV, la menor dosis marginal aplicada, la mayor edad del paciente, la localización en tronco cerebral o ganglios de la base de la MAV, así como la ausencia de hemorragia, embolización o cirugía pre RCX, ya sea con el daño neurológico después de una primera RCX (68,72, 93, 116, 117) o con el daño neurológico después de re-irradiación (80).

La re-irradiación fue, evidentemente, un factor asociado a mayor toxicidad por radiocirugía. La tasa de daño neurológico en pacientes con RCX múltiple realizada en nuestro centro (35 pacientes) ascendió al 16%. En la literatura hay pocos estudios que constaten los efectos adversos permanentes específicamente de las radiocirugías múltiples. Kano et al encuentran un 9,5% en 105 pacientes re-irradiados (80), y Buis DR et al comunican un 20% de complicaciones inducidas por la radiación en 15 pacientes tras dos radiocirugías (118).

### **3. Modelos predictivos. Validación de modelos.**

Desarrollar un modelo predictivo a partir de una experiencia dada consiste en definir con una fórmula matemática lo que ha sucedido, lo observado. La exactitud o bondad de ajuste de un modelo se mide por dos aspectos: su capacidad de discriminación y su calibración (119).

La capacidad discriminativa de un modelo es su habilidad para asignar mayor probabilidad de ocurrencia del resultado en aquellos casos en que realmente ha ocurrido respecto a los que no. Por ejemplo, en nuestro modelo predictivo para la obliteración de las MAVs con RCX, la capacidad discriminativa del modelo sería perfecta si dado cualquier par de casos, el modelo predijera siempre correctamente qué malformación tiene mayor probabilidad de obliteración respecto a la otra. La capacidad de discriminación se mide con el área bajo la curva ROC. Un área de 1 representa un modelo con discriminación perfecta (discrimina correctamente entre dos casos, el 100% de las veces); un área de 0,5 representa un modelo con discriminación nula (entre dos casos el modelo adjudica a cada uno el resultado correcto el 50% de las veces, es decir, no tiene ninguna capacidad discriminativa porque esto es equivalente al azar).

La calibración de un modelo es la exactitud de la probabilidad que predice; es decir, un modelo está bien calibrado cuando la probabilidad que predice de cierto evento coincide exactamente con la frecuencia observada de dicho evento. Este es el aspecto que normalmente interesa a los pacientes. Aplicado a nuestro tema, los pacientes no quieren saber si su malformación tiene mejor o peor pronóstico que otras, sino qué probabilidad tiene de ocluirse o tener complicaciones con la RCX. Una forma de medir si un modelo está bien o mal calibrado es con la Prueba de Hosmer y Lemeshow. Este test crea una tabla donde se reflejan la cantidad de eventos positivos y negativos predichos por el modelo frente a la cantidad de eventos positivos y negativos realmente observados, agrupando los casos en niveles de probabilidad (deciles). Aparte de la comparación de frecuencias pronosticadas y observadas, por esta prueba se estima que la calibración es buena si  $P \geq 0,05$ .

El modelo desarrollado a partir de nuestros datos para el éxito de la radiocirugía (oclusión de la malformación) es bastante exacto, en el sentido de que tiene una capacidad discriminativa del 80% y es un modelo bien calibrado. Otros autores han desarrollado modelos correspondientes a su experiencia (68, 120, 121). Únicamente Karlsson describe la bondad de ajuste del suyo (74), que además está basado en la serie más extensa publicada de MAVs tratadas con GK, y que refleja la tabla de obliteraciones observadas y predichas por el modelo, pudiéndose apreciar un excelente ajuste.

Aparte del desarrollo y descripción de la bondad de ajuste de un modelo, lo que realmente es interesante es validarlo aplicándolo a otra muestra y comprobando si se cumple lo que predice. Realmente, solo cuando se comprueba que lo que predice un modelo se cumple fuera de la muestra de pacientes que lo originó, se podría decir que el modelo es predictivo. En la validación de modelos existen distintos niveles de exigencia (reproducibilidad y transportabilidad), comprobándose si la información pronóstica del modelo es más o menos generalizable (119).

En este trabajo se ha realizado validación de un modelo externo, el modelo de Karlsson-Lax, porque fue desarrollado a partir de una técnica de trabajo muy similar a la de este estudio. Sin embargo, hemos observado que lo que predice este modelo no se ajusta a lo sucedido con nuestros pacientes. Al validarlo muestra una capacidad discriminativa entre pobre y aceptable, del 68%, y es un modelo muy mal calibrado en relación a nuestros resultados: ya que las frecuencias de obliteración

predichas para cada nivel de probabilidad, en función de la dosis mínima aplicada que es el único parámetro del modelo, no se ajustan en absoluto a las frecuencias de obliteración observadas.

A continuación hemos validado también nuestro propio modelo predictivo de obliteración de las malformaciones con GK; es decir, el obtenido a partir de los resultados de una parte de nuestra población, aplicándolo en otra parte de nuestra población. Al validarlo, nuestro propio modelo tampoco predice correctamente lo observado. Presenta una capacidad de discriminación aceptable, del 77%, pero el modelo aparece mal calibrado, no ajustándose las frecuencias de oclusión predichas a las observadas. Sin embargo, el modelo propio resulta mejor que el externo, pero es necesario reseñar que al modelo externo se le ha sometido a un nivel de validación superior que al propio, al intentar reproducirlo en una población diferente geográficamente y sobre una metodología de tratamiento similar, pero no idéntica. Por otro lado, cuando se transporta un modelo a otra población suele haber un problema general de omisión de parámetros predictores de resultado importantes en la nueva población (120). El modelo de Karlsson, que ya de por sí tiene un solo parámetro predictor, seguramente acusa especialmente de este problema.

El modelo propio es ligeramente más válido para predecir la obliteración de las MAVs en nuestros pacientes, como era esperable al no haber variaciones en población y metodología, pero sigue siendo insuficiente. Su falta de ajuste se puede achacar a la falta de poder estadístico del modelo por tener pocos pacientes en el grupo de trabajo, y/o a que la información pronóstica del modelo es poco generalizable por no tener en cuenta variables más adecuadas.

#### **4. Limitaciones del estudio y comentarios.**

A la hora de valorar este estudio y sus resultados, y ubicarlo correctamente en el contexto de otras experiencias publicadas respecto al tratamiento con GammaKnife de MAVs cerebrales, es importante destacar algunos aspectos

El que este trabajo se base en un análisis retrospectivo llevado a cabo entre 6 y 16 años después del tratamiento explica la pérdida de algunos datos para algunos pacientes. Pero, por otro lado, este largo seguimiento incluye sobradamente el periodo de latencia de la RCX y permite registrar efectos tardíos de la misma, como radionecrosis o tumores, así como observar a largo plazo eventos como la hemorragia de las MAVs después de ser tratadas con Gamma Knife.

La proporción de casos perdidos en el seguimiento, el 22% para el seguimiento en imagen y el 17% para el seguimiento clínico, es similar a la de otros estudios de las mismas características (68,79). Pero además, para intentar conocer en qué medida la falta de seguimiento en nuestro estudio puede hacer que los resultados obtenidos se alejen de los reales, se ha incidido especialmente en este aspecto estudiando las características de este grupo de pacientes. Si de este análisis se derivó algún indicio de desviación de los resultados, ha sido discutido previamente.

La comprobación de la oclusión de la >MAV no se realizó exclusivamente con arteriografía, sino que se llevó a cabo en el 45% de los pacientes con angioRM (172 de las 380 MAVs ocluidas con radiocirugía) y en el resto con arteriografía (55%: 208 casos). El que se haya considerado válido el diagnóstico de oclusión con angioRM podría producir tasas de obliteración falsamente elevadas puesto que la arteriografía sigue considerándose la prueba “gold standard” para este fin (80). A este respecto, la posible desviación se vería en gran medida compensada por el largo seguimiento clínico del estudio, al haber constatado la estabilidad o mejoría clínica (y no hemorragia) de todas las MAVs consideradas ocluidas. Por otro lado, el seguimiento y el diagnóstico de oclusión postRCX de las MAVs es cada vez más frecuentemente realizado con RM y desde hace una década la mayoría de los trabajos así lo recogen y lo consideran al presentar sus tasas de obliteración (71, 79, 81). En cualquier caso es necesario mencionar este hecho para comparar adecuadamente los resultados con otras series.

La valoración de las angiografías para obtener los datos morfológicos y hemodinámicos de las MAVs fue realizada por un solo observador. Esto, unido a la subjetividad de ciertos conceptos (angioarquitectura plexiforme o fistulosa, nido compacto o disperso, etc...), puede restar reproducibilidad a los parámetros que han resultado predictivos del resultado de la RCX. Para evitarlo se intentó que los parámetros angiográficos valorados fueran los más simples y concretos posibles.

Mención especial requiere la variable “tiempo de tránsito de contraste o velocidad de flujo”, concebida para reflejar con la mayor objetividad posible la hemodinámica de la MAV y cuyo registro resultó especialmente laborioso. Independientemente de cual sea la asociación real entre la hemodinámica de la MAV y el resultado de la RCX, el parámetro en sí mismo probablemente tiene limitaciones. Por un lado, para ser más preciso, necesitaría un protocolo de angiografía constante (cantidad y flujo de contraste inyectado, sincronización inyección – adquisición, etc...), elevada frecuencia de imágenes por segundo y buena definición de imágenes. Por otro lado, y sobre todo en angioarquitecturas plexiformes, el parámetro se ve afectado por el volumen de la MAV y no sólo por la velocidad de flujo, porque en nidos grandes el contraste tarda más en replecionar la vena. En definitiva, este parámetro ha podido resultar menos efectivo a la hora de valorar la hemodinámica de la MAV que lo supuesto inicialmente.

Aunque la valoración de cambios en la RM cerebral es de indudable interés en el cuadro de toxicidad o daño neurológico postRCX, este aspecto no ha sido objeto de nuestro estudio que se centra en la valoración de la angiografía y únicamente ha considerado los hallazgos en RM a efectos del diagnóstico de oclusión de la MAV.

La constatación de la evolución clínica postRCX no se ajusta a escalas médicas establecidas (Rankin, NIH score, etc...) porque tampoco se siguieron estas escalas en la evaluación clínica pretratamiento.

En contraposición, las ventajas de este estudio son:

1. La gran casuística en un único centro, que a la vista de los estudios publicados puede corresponder a la tercera serie más extensa.
2. El prolongado seguimiento clínico, especialmente importante para evidenciar complicaciones tardías postRCX.
3. La independencia del autor del trabajo respecto al equipo que realiza el tratamiento.



## CONCLUSIONES

1. Ciertas características morfológicas de las MAVs cerebrales, como la buena delimitación del nido y la ausencia de dilatación de los pedículos arteriales que la nutren, favorecen su oclusión con radiocirugía, añadiéndose a los dos factores pronósticos clásicos: suficiente dosis mínima y pequeño volumen de la malformación. La hemodinámica de la MAV, por sí misma, no parece influir en el éxito de este tratamiento.

2. Por el contrario, la hemorragia espontánea de la MAV sí se asocia a factores hemodinámicos, siendo más frecuente en patrones malformativos de “alta presión”: MAVs profundas e infratentoriales, angioarquitectura fistulosa, ausencia de dilatación de pedículos arteriales, drenaje venoso exclusivamente profundo, drenaje venoso único y micromalformaciones.

3. La hemorragia como forma de presentación de la MAV y la hemorragia postRCX no parecen seguir el mismo patrón. La segunda se asocia a volúmenes grandes y muy especialmente a dificultades de drenaje venoso, con flujo venoso enlentecido o “suspendido”.

4. La evolución clínica de los pacientes post-RCX fue globalmente muy positiva, apoyando la hipótesis de que el tratamiento con GammaKnife mejora la historia natural de las malformaciones arteriovenosas cerebrales aunque no logre su total obliteración.

5. Con tasas de oclusión superiores al 70%, y teniendo en cuenta la escasa morbilidad y la gran reproducibilidad de esta opción terapéutica, la radiocirugía con GammaKnife debería considerarse el tratamiento de elección en malformaciones de menos de 6 cc, incluso con hemorragia previa.

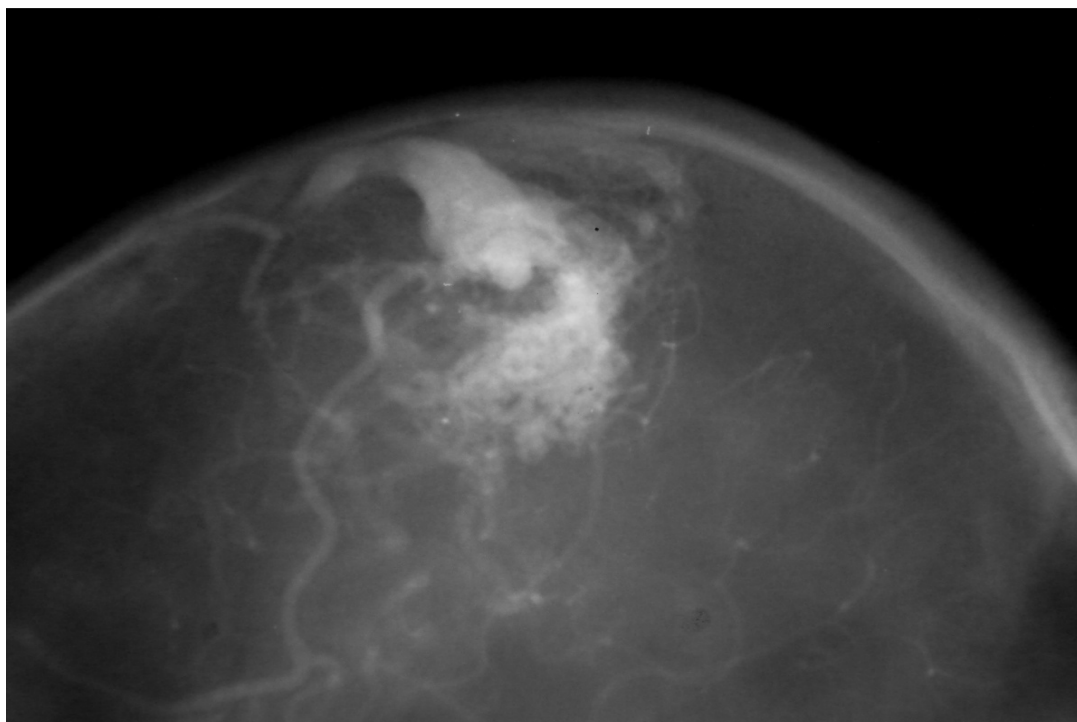
6. Aunque existen factores claramente relacionados con el resultado de la RCX en las MAVs, y estos nos ayudan a aproximar el éxito del tratamiento, por el momento no se ha comprobado que ningún modelo matemático prediga con exactitud la probabilidad de obliteración con RCX de cada malformación, seguramente porque en dichos modelos no se incluye el parámetro condicionante esencial, muy posiblemente genético e individual.

A la espera de conocer e incluso controlar los factores de desarrollo y respuesta a la radiación de las malformaciones, nuestra fuente de conocimiento es la expresión de estos factores: la localización, la angioarquitectura, la hemodinámica, la historia natural de las MAVs, y su relación con la respuesta al tratamiento. Debemos explotar al máximo estos datos para intentar ofrecer a cada paciente su mejor tratamiento, puesto que una vez más en Medicina sabemos bastante del “QUÉ” pero muy poco del “PORQUÉ”.

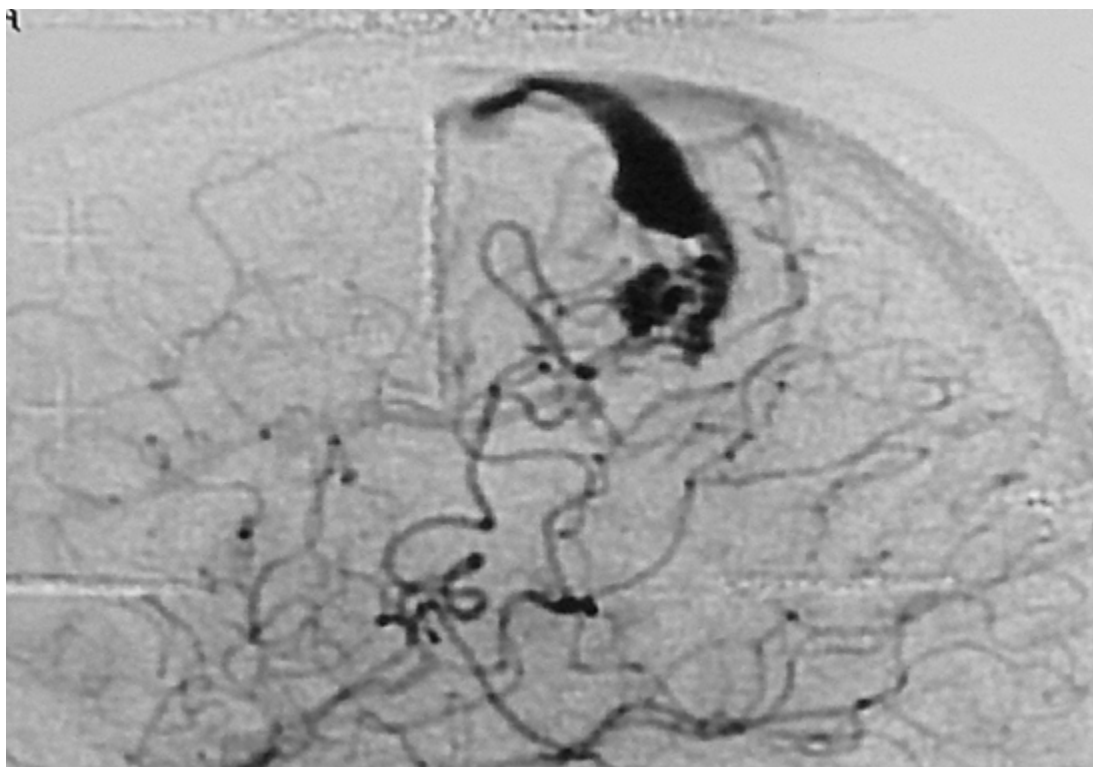


**Figura 32: Oclusión y no oclusión con Rcx**

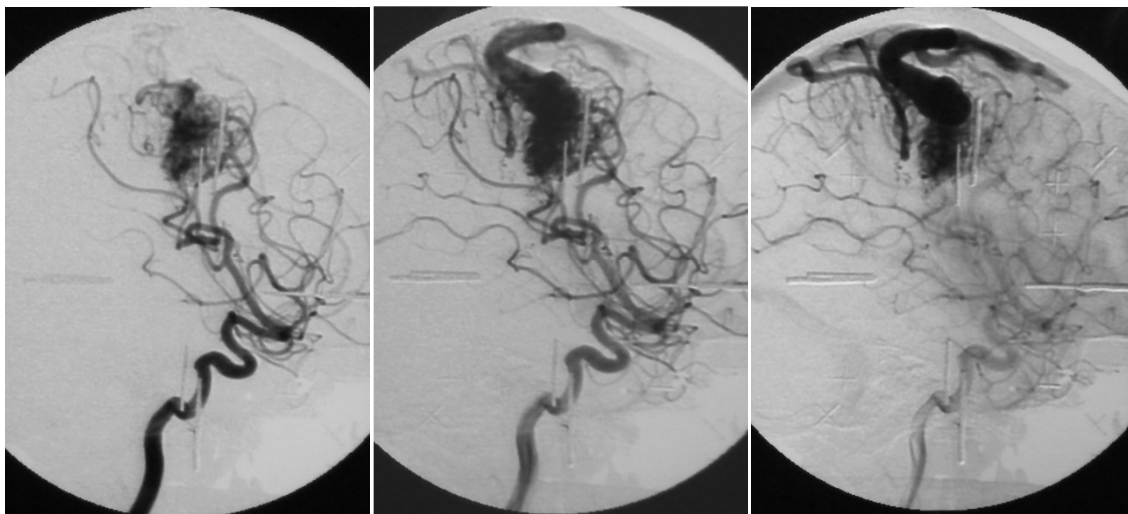
Arteriografía para RCX (diciembre 1993) de una MAV frontal posterior derecha: Volumen 5.3cc.; Dosis cobertura 20 Gy; Isodosis 50%; Dosis máxima 40 Gy.



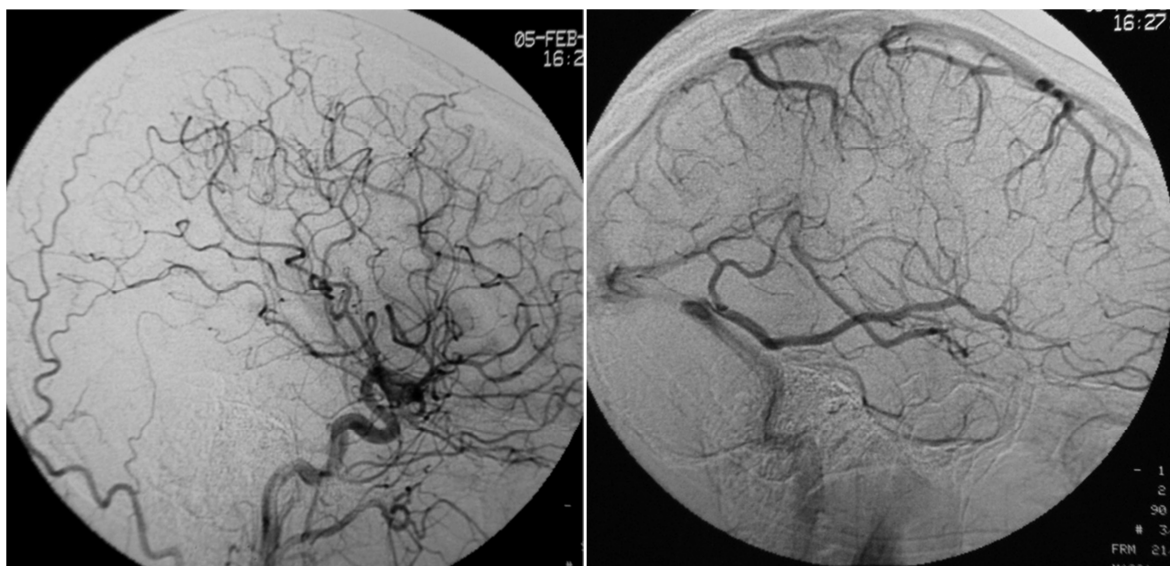
Arteriografía de control realizada 4 años después de la RCX (agosto 1997): Se constata la ausencia de oclusión de la MAV.



*Arteriografía para RCX (julio 1994) de MAV frontal posterior derecha de características similares a la anterior: Volumen 4,5cc; Dosis cobertura 20Gy; Isodosis 45%; Dosis máxima 40Gy.*



*Arteriografía realizada 4 años después del tratamiento (febrero 1998): Oclusión de la MAV.*





## BIBLIOGRAFÍA

1. Mandybur TI, Nazek M. Cerebral arteriovenous malformations. A detailed morphological and immunohistological study using actin. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 970-3.
2. Al-Shahi R, Fang JS, Lewis SC, Warlow CP. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations: a community based study in Scotland using capture-recapture analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Nov;73(5):547-51.
3. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT Jr, Weber F, Lee YC, Tsushima Y, Alphs H, Ladd SC, Warlow C, Wardlaw JM, Al-Shahi Salman R. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Aug 17;339: b3016. doi: 10.1136/bmj.b3016.
4. Stapf C, Labovitz DL, Sciacca RR, Mast H, Mohr JP, Sacco RL. Incidence of adult brain arteriovenous malformation hemorrhage in a prospective population-based stroke survey. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 13(1):43-6.
5. Kim H, Su H, Weinsheimer S, Pawlikowska L, Young WL. Brain arteriovenous malformation pathogenesis: a response-to-injury paradigm. *Acta Neurochir Suppl*. 2011; 111: 83-92.
6. Lasjaunias P. A revised concept of the congenital nature of cerebral arteriovenous malformations. *Intervent Neuroradiol* 1997; 3:275-81.
7. McDonald M, Papenberg K, Ghosh S, Glatfelter A, Biesecker B, Helmbold E, et al. A disease locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34. *Nat Genet* 1994;6(2):197\_/204.
8. Brilli RJ, Sacchetti A, Neff S. Familial arteriovenous malformations in children. *Paediatr Emerg Care* 1995;11(6):376\_/8.
9. Stehbens W. Abnormal arteriovenous communications and fistulae. In: Stehbens W, Lie J, editors. *Vascular pathology*. London: Chapman and Hall, 1995:517\_/52.
- 9'. Stehbens W, Jones G. Arteriovenous malformations and endothelin-1. *J Neurosurg* 1999; 90:605\_/6.
10. Rodriguez-Arias C, Martínez R, Rey G, Bravo G. Recurrence in a different location of a cerebral arteriovenous malformation in a child after radiosurgery. *Child's Nerv Syst* (2000) 16:363–365.
11. Wautier M, Boval B, Chappey O, Enjolras O, Wernert N, Merland J, et al. Cultured endothelial cells from human arteriovenous malformations have defective growth regulation. *Blood* 1999; 15(94):2020\_/8.
12. Koizumi T, Shiraishi T, Hagihara N, Tabuchi K, Hayashi T, Kawano T. Expression of vascular endothelial growth factors and their receptors in and around intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2002; 50(1):117\_/24 (Discussion pp. 124\_/116).
13. Söderman M, Andersson T, Karlsson B, Wallace MC, Edner G. Management of patients with brain arteriovenous malformations. *Eur J Radiol*. 2003 Jun; 46(3):195-205.

14. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg.* 1990 Sep;73(3):387-91.
15. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, Sellar RJ, Warlow CP; Scottish Intracranial Vascular Malformation Study Collaborators. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke.* 2003 May; 34(5):1163-9. Epub 2003 Apr 17.
16. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Berenstein A, Nelson PK, Gobin YP, Pile-Spellman J, Mohr JP; New York Islands AVM Study Collaborators. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. *Stroke.* 2003 May; 34(5):e29-33. Epub 2003 Apr 10.
17. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, Pile-Spellman J, Mohr JP. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology.* 2006 May 9; 66(9):1350-5.
18. Halim AX, Johnston SC, Singh V, McCulloch CE, Bennett JP, Achrol AS, Sidney S, Young WL. Longitudinal risk of intracranial hemorrhage in patients with arteriovenous malformation of the brain within a defined population. *Stroke.* 2004 Jul; 35(7):1697-702. Epub 2004 May 27.
19. Mast H, Young WL, Koennecke HC, Sciacca RR, Osipov A, Pile-Spellman J, Hachem-Bey L, Duong H, Stein BM, Mohr JP. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet.* 1997 Oct 11; 350(9084):1065-8.
20. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986 Jan; 49(1):1-10.
21. Giordano D. Contributions to the treatment of traumatic lesions and to cranial trepanations (in Italian). *Gazz Med Ital.* 1890; 41:5-15.
22. Bergstrand H, Olivecrona H, Tönnis W. Vascular Malformations and Vascular Tumours of the Brain (in German). Leipzig, Thieme, 1936, p181.
23. Philadelphia, Lippincott, 1946, pp239-246, vol 13. Vascular anomalies of the brain, in Pancroft FW, Pilcher C (eds): *Surgical Treatment of the Nervous System.* Pilcher C.
24. New York, Academic Press, 1969, pp 143-148. Operations on intracranial arteriovenous malformations, in Yasargil MG (ed): *Microsurgery. Applied to Neurosurgery.* Yasargil MG.
25. Gillingham J. Arteriovenous malformations of the head. *Edinb Med J.* 1953 Jul;60(7): 305-15
26. Feindel W, Garretson H, Yamamoto L, Perot P, Rumin N. Blood flow patterns in the cerebral vessels and cortex in man studies by intracarotid injection of radioisotopes and Coomassie Blue dye. *J Neurosurg.* 1965 Jul; 23(1):12-22.
27. Nornes H, Grip A. Hemodynamic aspects of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 53: 456-464, 1980.
28. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1986 Oct; 65(4): 476-83.

29. Castel JP, Kantor G . Postoperative morbidity and mortality after microsurgical exclusion of cerebral arteriovenous malformations. Current data and analysis of recent literature. [Article in French] *Neurochirurgie*. 2001 May; 47(2-3 Pt 2): 369-83.
30. Hartmann A, Stapf C, Hofmeister C, Mohr JP, Sciacca RR, Stein BM, Faulstich A, Mast H. Determinants of neurological outcome after surgery for brain arteriovenous malformation. *Stroke*. 2000 Oct; 31(10): 2361-4.
31. van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, Al-Shahi Salman R, Kappelle LJ, Rinkel GJ, van der Sprenkel JW, Vandertop WP, Algra A, Klijn CJ Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011 Nov 9; 306(18):2011-9.
32. Taylor CL, Dutton K, Rappard G, Pride GL, Replogle R, Purdy PD, White J, Giller C, Kopitnik TA Jr, Samson DS. Complications of preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2004 May; 100 (5):810-2.
33. Valavanis A, Pangalu A, Tanaka M. Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations with emphasis on the curative role of embolisation. *Interv Neuroradiol*. 2005 Oct 5; 11 (Suppl 1):37-43. Epub 2005 Oct 27.
34. Willinsky R, Goyal M, Terbrugge K, Montanera W, Wallace MC, Tymianski M. Embolisation of Small (< 3 cm) Brain Arteriovenous Malformations. Correlation of Angiographic Results to a Proposed Angioarchitecture Grading System. *Interv Neuroradiol*. 2001 Mar 30; 7(1):19-27. Epub 2001 May 15.
35. Valavanis A, Yaşargil MG. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 1998; 24: 131-214.
36. Meisel HJ, Mansmann U, Alvarez H, Rodesch G, Brock M, Lasjaunias P. Effect of partial targeted N-butyl-cyano-acrylate embolization in brain AVM. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002 Sep; 144(9): 879-87; discussion 888.
37. Krings T, Hans FJ, Geibprasert S, Terbrugge K Partial "targeted" embolisation of brain arteriovenous malformations. *Eur Radiol*. 2010 Nov; 20(11): 2723-31. Epub 2010 Jun 11.
38. Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Mottolese C, Bascoulergue Y, Amat D.. The combined management of cerebral arteriovenous malformations. Experience with 100 cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993; 123(3-4): 101-12.
39. Lv X, Li Y, Jjiang C, Yang X, Wu Z Brain arteriovenous malformations and endovascular treatment: effect on seizures. *Interv Neuroradiol*. 2010 Mar; 16(1):39-45. Epub 2010 Mar 25.
40. Dehdashti AR, Thines L, Willinsky RA, terBrugge KG, Schwartz ML, Tymianski M, Wallace MC Multidisciplinary care of occipital arteriovenous malformations: effect on nonhemorrhagic headache, vision, and outcome in a series of 135 patients. Clinical article. *J Neurosurg*. 2010 Oct; 113 (4): 742-8.
41. Pierot L, Januel AC, Herbreteau D, Barreau X, Drouineau J, Berge J, Sourour N, Cognard C. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations using onyx: results of a prospective, multicenter study. *J Neuroradiol*. 2009 Jun; 36(3):147-52. Epub 2009 Feb 14.

42. Xu F, Ni W, Liao Y, Gu Y, Xu B, Leng B, Song D. Onyx embolization for the treatment of brain arteriovenous malformations. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Apr; 153(4): 869-78. Epub 2010 Oct 28.
43. Panagiotopoulos V, Gizewski E, Asgari S, Regel J, Forsting M, Wanke I. Embolization of intracranial arteriovenous malformations with ethylene-vinyl alcohol copolymer (Onyx). *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Jan; 30(1):99-106. Epub 2008 Oct 8.
44. Mounayer C, Hammami N, Piotin M, Spelle L, Benndorf G, Kessler I, Moret J. Nidal embolization of brain arteriovenous malformations using Onyx in 94 patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Mar; 28(3): 518-23.
45. Saatci I, Geyik S, Yavuz K, Cekirge HS. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course. *J Neurosurg*. 2011 Jul;115(1):78-88. Epub 2011 Apr 8.
46. Gao K, Yang XJ, Mu SQ, Li YX, Zhang YP, Lü M, Wu ZX. Embolization of brain arteriovenous malformations with ethylene vinyl alcohol copolymer: technical aspects. *Chin Med J (Engl)*. 2009 Aug 20; 122(16): 1851-6.
47. Natarajan SK, Ghodke B, Britz GW, Born DE, Sekhar LN. Multimodality treatment of brain arteriovenous malformations with microsurgery after embolization with onyx: single-center experience and technical nuances. *Neurosurgery*. 2008 Jun; 62(6): 1213-25; discussion 1225-6.
48. Hernesniemi J, Romani R, Lehecka M, Isarakul P, Dashti R, Celik O, Navratil O, Niemelä M, Laakso A. Present state of microneurosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir Suppl*. 2010; 107:71-6.
49. Adler JR Jr, Colombo F, Heilbrun MP, Winston K. Toward an expanded view of radiosurgery. *Neurosurgery*. 2004 Dec; 55(6): 1374-6.
50. Pollock BE, Lunsford LD. A call to define stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2004 Dec; 55(6): 1371-3.
51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jan 15; 28(2):527-30. Consensus statement on stereotactic radiosurgery quality improvement. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Task Force on Stereotactic Radiosurgery and the American Association of Neurological Surgeons, Task Force on Stereotactic Radiosurgery. [No authors listed].
52. Touboul E, Schlienger M. [Radiotherapeutic basis of radiosurgery as applied to cerebral arteriovenous malformations: dose-volume effects]. [Article in French] *Neurochirurgie*. 2001 May; 47(2-3 Pt 2): 212-20.
53. Karlsson B, Lax I, Yamamoto M, Söderman M, Jokura H, Rosen C, Bailes J. Calculation of isoeffective doses and the alpha/beta value by comparing results following radiosurgery and radiotherapy for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg*. 2006 Dec; 105 Suppl: 183-9.
54. Flickinger JC, Schell MC, Larson DA. Estimation of complications for linear accelerator radiosurgery with the integrated logistic formula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Jul; 19(1): 143-8.

55. Han JH, Kim DG, Chung HT, Park CK, Paek SH, Kim JE, Jung HW, Han DH . Clinical and neuroimaging outcome of cerebral arteriovenous malformations after Gamma Knife surgery: analysis of the radiation injury rate depending on the arteriovenous malformation volume. *J Neurosurg.* 2008 Aug; 109(2):191-8.
56. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Kolesnick R. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science.* 2003 May 16; 300(5622): 1155-9.
57. Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 1997 Sep; 87 (3): 352-7.
58. Peter Orio, D.O., Keith J. Stelzer, M.D., Ph.D., Robert Goodkin, M.D., and James G. Douglas, M.D., M.Streamente of arteriovenous malformations with linear accelerator-based radiocurgery compared with GammaKnife surgery. *J Neurosurg.* 2006 (Suppl) 105; 58-63.
59. Betti OO, Munari C, Rosler R. Stereotactic radiosurgery with the linear accelerator: treatment of arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 1989 Mar; 24(3): 311-21.
60. Fabrikant JI, Levy RP, Steinberg GK, Silverberg GD, Frankel KA, Phillips MH, Lyman JT. Heavy-charged-particle radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1991; 57(1-2): 50-63.
61. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, Horton JA, Coffey RJ Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg.* 1991 Oct; 75(4): 512-24.
62. Engenhardt R, Wowra B, Kimmig B, Höver KH, Kunze S, Wannenmacher M. [Stereotactic convergent-beam irradiation: its current prospects based on clinical results].[Article in German] *Strahlenther Onkol.* 1992 May; 168(5):245-59.
63. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. Outcome of radiosurgery for cerebral AVM. *J Neurosurg.* 1992 Nov; 77 (5):823.
64. Colombo F, Pozza F, Chierago G, Francescon P, Casentini L, De Luca G Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: current status. *Acta Neurochir Suppl.* 1994; 62: 5-9.
65. Friedman WA. Radiosurgery for arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg.* 1995; 42: 328-47.
66. Pica A, Ayzac L, Sentenac I, Rocher FP, Pelissou-Guyotat I, Emery JC, Deruty R, Lapras C, Bret P, Fischer G, Coquard R, Romestaing P, Gerard JP. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain using a standard linear accelerator: the Lyon experience. *Radiother Oncol.* 1996 Jul; 40(1): 51-4.
67. Yamamoto M, Jimbo M, Hara M, Saito I, Mori K. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: long-term follow-up results focusing on complications occurring more than 5 years after irradiation..*Neurosurgery.* 1996 May; 38(5): 906-14.
68. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L.Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations.. *Neurosurgery.* 1997 Mar;40(3): 425-30; discussion 430-1.



69. Chang JH, Chang JW, Park YG, Chung SS. Factors related to complete occlusion of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 2000 Dec; 93 Suppl 3:96-101.
70. Nataf F, Merienne L, Schlienger M, Lefkopoulos D, Meder JF, Touboul E, Merland JJ, Devaux B, Turak B, Page P, Roux FX. [Cerebral arteriovenous malformations treated by radiosurgery: a series of 705 cases]. [Article in French]. *Neurochirurgie.* 2001 May; 47(2-3 Pt 2): 268-82.
71. Friedman WA, Bova FJ, Bollampally S, Bradshaw P. Analysis of factors predictive of success or complications in arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery.* 2003 Feb; 52(2): 296-307; discussion 307-8.
72. Liscák R, Vladyka V, Simonová G, Urgosík D, Novotný J Jr, Janousková L, Vymazal J. Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: rate of obliteration and complications. *Neurosurgery.* 2007 Jun; 60(6): 1005-14; discussion 1015-6.
73. Stapf C, Mohr JP, Choi JH, Hartmann A, Mast H. Invasive treatment of unruptured brain arteriovenous malformations is experimental therapy. *Curr Opin Neurol.* 2006 Feb; 19(1) 63-8.
74. Karlsson B, Lax I, Söderman M. Can the probability for obliteration after radiosurgery for arteriovenous malformations be accurately predicted? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Jan 15; 43 (2): 313-9.
- 74'. Tratamiento con Gamma Knife de malformaciones arteriovenosas cerebrales. Resultados morfológicos y clínicos con 15 años de seguimiento" L. Paúl, E. Kusak, N. Martínez, J. Gutiérrez, G. Rey, R. Martínez. XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC). Madrid, 24-27 Mayo de 2011.-Comunicación Oral-
- 74''. Paúl L., Martínez Álvarez R., Kusak E., Martínez Moreno N., Gutierrez J., Rey G. Gamma-Knife radiosurgery for arteriovenous malformations. Patients with a 15 year follow-up". *Journal of Radiosurgery and SBRT.* Vol 1, Suppl.1: 6-7, 2011.
75. Yasargil MG. AVMs of brain, history, embryology, pathological considerations, hemodynamics, diagnostic studies, microsurgical anatomy. Stuttgart, Germany: Thieme; 1987; 3<sup>a</sup>: 73-138.
76. Houdart E, Gobin YP, Casasco A, Aymard A, Herbreteau D, Merland JJ. A proposed angiographic classification of intracranial arteriovenous fistulae and malformations. *Neuroradiology.* 1993; 35(5): 381-5.
77. Douglas G. Altman and Patrick Royston: What do we mean by validating a prognostic model? *Statist. Med.* 2000; 19: 453-473.
78. Kleinbaum DG, Klein M. Logistic Regression. A Self-Learning Text. New York: Springer; 2010.
79. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, Horton JA, Coffey RJ. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg.* 1991 Oct; 75(4): 512-24
80. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang HC, Flannery TJ, Awan NR, Niranjana A, Novotny J Jr, Lunsford LD Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 3: outcome predictors and risks after repeat radiosurgery. *J Neurosurg.* 2012 Jan; 116(1): 21-32. Epub 2011 Nov 11.

81. Fabrikant JI, Levy RP, Steinberg GK, Phillips MH, Frankel KA, Lyman JT, Marks MP, Silverberg GD. Charged-particle radiosurgery for intracranial vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am*. 1992 Jan; 3(1): 99-139.
82. Steinberg GK, Fabrikant JI, Marks MP, Levy RP, Frankel KA, Phillips MH, Shuer LM, Silverberg GD. Stereotactic heavy-charged-particle Bragg-peak radiation for intracranial arteriovenous malformations. *N Engl J Med*. 1990 Jul 12; 323(2):96-101.
83. Friedman WA, Blatt DL, Bova FJ, Buatti JM, Mendenhall WM, Kubilis PS. The risk of hemorrhage after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1996 Jun; 84(6): 912-9.
84. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1996 Apr; 38(4):652-9; discussion 659-61.
85. Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, Phillips MH, Lyman JT. Stereotactic heavy-charged-particle Bragg peak radiosurgery for the treatment of intracranial arteriovenous malformations in childhood and adolescence. *Neurosurgery*. 1989 Jun; 24(6): 841-52.
86. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. Effect of Gamma Knife surgery on the risk of rupture prior to AVM obliteration. *Minim Invasive Neurosurg*. 1996 Mar; 39(1): 21-7.
87. Sun DQ, Carson KA, Raza SM, Batra S, Kleinberg LR, Lim M, Huang J, Rigamonti D. The radiosurgical treatment of arteriovenous malformations: obliteration, morbidities, and performance status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jun 1; 80(2):354-61. Epub 2010 Apr 17.
88. Karlsson B, Lax I, Söderman M. Risk for hemorrhage during the 2-year latency period following gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Mar 15; 49(4): 1045-51.
89. Choe JG, Im YS, Kim JS, Hong SC, Shin HJ, Lee JI. Retrospective analysis on 76 cases of cerebral arteriovenous malformations treated by gamma knife radiosurgery. *J Korean Neurosurg Soc*. 2008 Jun; 43(6): 265-9. Epub 2008 Jun 20.
90. Yen CP, Varady P, Sheehan J, Steiner M, Steiner L. Subtotal obliteration of cerebral arteriovenous malformations after gamma knife surgery. *J Neurosurg*. 2007 Mar; 106 (3): 361-9.
91. Yamamoto M, Hara M, Ide M, Ono Y, Jimbo M, Saito I. Radiation-related adverse effects observed on neuro-imaging several years after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Surg Neurol*. 1998 Apr; 49(4):385-97; discussion 397-8.
92. Guo WY, Pan HC, Chung WY, Wang LW, Teng MM. Do we need conventional angiography? The role of magnetic resonance imaging in verifying obliteration of arteriovenous malformations after Gamma Knife surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1996; 66 Suppl 1: 71-84.
93. Barker FG 2nd, Butler WE, Lyons S, Cascio E, Ogilvy CS, Loeffler JS, Chapman PH. Dose-volume prediction of radiation-related complications after proton beam radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2003 Aug; 99(2): 254-63.
94. Aoki Y, Nakagawa K, Tago M, Terahara A, Kurita H, Sasaki Y. Clinical evaluation of gamma knife radiosurgery for intracranial arteriovenous malformation. *Radiat Med*. 1996 Sep-Oct; 14(5): 265-8.

95. Oyoshi T, Hirahara K, Uetsuhara K, Yatsushiro K, Arita K .Delayed radiation necrosis 7 years after gamma knife surgery for arteriovenous malformation--two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010 Jan; 50(1): 62-6.
96. Yamamoto M, Jimbo M, Hara M, Saito I, Mori K. .Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: long-term follow-up results focusing on complications occurring more than 5 years after irradiation. *Neurosurgery*. 1996 May; 38(5): 906-14.
97. Zipfel GJ, Bradshaw P, Bova FJ, Friedman WA. .Do the morphological characteristics of arteriovenous malformations affect the results of radiosurgery? *J Neurosurg*. 2004 Sep;101(3): 393-401.
98. Meder JF, Oppenheim C, Blustajn J, Nataf F, Merienne L, Lefkoupoulos D, Laurent A, Merland JJ, Schlienger M, Fredy D Cerebral arteriovenous malformations: the value of radiologic parameters in predicting response to radiosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997 Sep; 18(8): 1473-83.
99. Bollet MA, Anxionnat R, Buchheit I, Bey P, Cordebar A, Jay N, Desandes E, Marchal C, Lapeyre M, Aletti P, Picard L .Efficacy and morbidity of arc-therapy radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: a comparison with the natural history. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Apr 1; 58(5): 1353-63.
100. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. *Radiother Oncol*. 2002 Jun; 63(3): 347-5.
101. Schlienger M, Atlan D, Lefkopoulos D, Merienne L, Touboul E, Missir O, Nataf F, Mammar H, Platoni K, Grandjean P, Foulquier JN, Huart J, Oppenheim C, Meder JF, Houdart E, Merland JJ Int.Linac radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: results in 169 patients. *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar 15; 46(5): 1135-42.
102. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Maitz A, Kondziolka D..Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery*. 1998 Jun; 42(6): 1239-44; discussion 1244-7.
103. Andrade-Souza YM, Ramani M, Scora D, Tsao MN, terBrugge K, Schwartz ML Embolization before radiosurgery reduces the obliteration rate of arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2007 Mar; 60(3): 443-51; discussion 451-2.
104. Sure U, Sürücü O, Engenhart-Cabillic R. Embolization before radiosurgery reduces the obliteration rate of arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2008 Aug; 63(2):E376; author reply E376.
105. Khaw AV, Mohr JP, Sciacca RR, Schumacher HC, Hartmann A, Pile-Spellman J, Mast H, Stapf C.Association of infratentorial brain arteriovenous malformations with hemorrhage at initial presentation *Stroke*. 2004 Mar; 35(3):660-3. Epub 2004 Jan 29.
106. Kader A, Young WL, Pile-Spellman J, Mast H, Sciacca RR, Mohr JP, Stein BM..The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1994 May; 34(5): 801-7; discussion 807-8.

107. Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, Kikuta K, Hashimoto N Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2007 Nov; 107(5): 965-72.
108. Langer DJ, Lasner TM, Hurst RW, Flamm ES, Zager EL, King JT Jr Hypertension, small size, and deep venous drainage are associated with risk of hemorrhagic presentation of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 1998 Mar; 42(3): 481-6; discussion 487-9.
109. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC Angioarchitectural factors present in brain arteriovenous malformations associated with hemorrhagic presentation. *Stroke.* 2002 Apr; 33(4): 920-4.
110. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke.* 1996 Jan; 27(1): 1-6.
111. Miyasaka Y, Yada K, Ohwada T, Kitahara T, Kurata A, Irikura K .An analysis of the venous drainage system as a factor in hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1992 Feb; 76(2): 239-43.
112. Celix JM, Douglas JG, Haynor D, Goodkin R. Thrombosis and hemorrhage in the acute period following Gamma Knife surgery for arteriovenous malformation. Case report. *J Neurosurg.* 2009 Jul; 111(1): 124-31.
113. Shimizu S, Irikura K, Miyasaka Y, Mochizuki T, Kurata A, Kan S, Fujii K Rupture of pial arteriovenous malformation associated with early thrombosis of the draining system following stereotactic radiosurgery--case report.. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2001 Dec; 41(12): 599-602.
114. Friedman WA, Blatt DL, Bova FJ, Buatti JM, Mendenhall WM, Kubilis PS The risk of hemorrhage after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1996 Jun; 84(6): 912-9.
115. Pollock BE, Flickinger JC A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2002 Jan; 96(1): 79-85.
116. Flickinger JC, et al. Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2000, Vol 46, N<sup>o</sup>. 5, pp. 1143-1148.
117. Izawa et al. Long -term complications after gamma knife surgery for arteriovenous malformations. *J. Neurosurgery* 2005 Jan; 102 Suppl: 34-7.
118. Buis DR, Meijer OW, van den Berg R, Lagerwaard FJ, Bot JC, Slotman BJ, Vandertop WP. Clinical outcome after repeated radiosurgery for brain arteriovenous malformations. *Radiother Oncol.* 2010 May; 95(2): 250-6. Epub 2010 Mar 31.
119. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA.. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16; 130(6): 515-24.
120. Schwartz M, Sixel K, Young C, Kemeny A, Forster D, Walton L, Franssen E.. Prediction of obliteration of arteriovenous malformations after radiosurgery: the obliteration prediction index. *Can J Neurol Sci.* 1997 May; 24(2): 106-9.

121. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD. A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Nov 1; 36(4): 873-9.
122. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB..Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996 Feb 28; 15(4): 361-87.

---

## ÍNDICE DE TABLAS

---

*TABLA I: PARÁMETROS DE TRATAMIENTO*

*TABLA II: TOXICIDAD O DAÑO NEUROLÓGICO POSTRCX*

*TABLA III: PARÁMETROS ASOCIADOS CON LA HEMORRAGIA PRE-RCX DE LA MAV. Análisis univariante y multivariante.*

*TABLA IV: FACTORES ASOCIADOS A LA OCLUSIÓN DE LA MAV POSTRCX. Análisis univariante y multivariante.*

*TABLA V: FACTORES ASOCIADOS CON LA HEMORRAGIA POST-RCX. Análisis univariante y multivariante.*

*TABLA VI: Revisión bibliográfica de los parámetros asociados con el éxito del tratamiento con RCX de las malformaciones arteriovenosas cerebrales (obliteración).*

*TABLA VII: Revisión bibliográfica de los factores asociados a hemorragia de MAV cerebral.*



---

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

*Figura 1: La MAV como un defecto venosos.*

*Figura 2: Irradiación con múltiples puertas.*

*Figura 3: Velocidad de flujo 0,75-1s (nivel 4).*

*Figura 4: Velocidad de flujo 0,33s (nivel 8).*

*Figura 5: Flujo bajo.*

*Figura 6: Flujo lento o bajo.*

*Figura 7: Flujo alto.*

*Figura 8: Sí dilatación 2/1 pedículo arterial.*

*Figura 9: No dilatación 2/1 pedículo arterial.*

*Figura 10: Dilatación 2/1 pedículos arteriales.*

*Figura 11: Angioarquitectura fistulosa.*

*Figura 12: Tipo fistuloso.*

*Figura 13: Angioarquitectura arteriolo venosa: fistulosa>plexiforme.*

*Figura 14: Angioarquitectura mixta: fistulosa>plexiforme.*

*Figura 15: Angioarquitectura plexiforme.*

*Figura 16: Nido disperso.*

*Figura 17: Nido disperso por embolización.*

*Figura 18: Nido disperso por embolización.*

*Figura 19: Nido compacto.*

*Figura 20: Nido compacto.*

*Figura 21: Nido compacto.*

*Figura 22: Ectasias venosas.*

*Figura 23: Ectasia venosa.*

*Figura 24: Estenosis venosa.*

*Figura 25: Ectasia y estenosis venosa.*

*Figura 26: Tiempo de persistencia venosa = 2,5 segundos.*

*Figura 27: Ejemplo de obliteración de MAV confirmada con arteriografía.*



*Figura 28: Radionecrosis 14 años post-radiocirugía.*

*Figura 29: Embolización + radiocirugía.*

*Figura 30: Hemorragia pre-RCX.*

*Figura 31: Hemorragia post- RCX.*

*Figura 32: Oclusión y no oclusión con RCX.*